

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。

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

—治療開始後1、2年目の臨床像、合併症および治療法について—

主任研究者 大石まり子 国立京都病院WHO糖尿病協力センター 顧問  
分担研究者 中原俊隆 京都大学医学部公衆衛生学 教授  
山本和利 札幌医科大学地域医療総合医学講座 教授  
森川博由 福井大学工学部情報工学 助教授  
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 医長  
能登 裕 国立金沢病院内科 医長  
大星隆司 国立大阪南病院内科 医長  
山田和範 国立京都病院内科 医長  
加藤泰久 国立名古屋病院内科 医師  
研究協力者 JDN Research Group

研究要旨

本研究は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前向きに調査し、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。今年度は治療開始後1年目（736名）と2年目（456名）の成績についてまとめた。

血糖管理状況をHbA1cでみると、初診時9.1%から1年目6.7%、2年目6.6%と改善し、良好なコントロールが維持されていた。空腹時血糖値も初診時189mg/dlから1年目123mg/dl、2年目116mg/dlと改善されていた。BMIは初診時平均24.1から1年目21.8、2年目21.7と平均10%減少し、2年間維持されていた。血圧は初診時137/81から1年目129/76、2年目120/71と良好に管理されていた。

1年目の合併症有病率は網膜症右19%、左21%、腎症22.7%、神経障害22.5%、高血圧34.9%、高脂血症36.5%、虚血性心疾患6.5%、脳血管障害3.3%であった。1年間の出現、悪化率は1、2年目ともほぼ同様に、1年目の結果は網膜症約8.4%、腎症8.9%、神経障害2.9%、高血圧5.2%、高脂血症10.2%、虚血性心疾患2.2%、脳血管障害1.6%であった。眼底検査の非実施率が1年目8.5%に対し2年目21.2%であった。光凝固療法の実施率が1年目1.8%に対し、2年目3.4%であった。

血糖管理は1、2年目とも同様であったが、薬物治療の割合が1年目51%に対し、2年目は58%に有意に増加していた。増加した薬物治療法はαグルコシダーゼ阻害薬、ビッグアニド薬とSU薬との併用療法であった。

治療開始後1、2年と短期間での結果ではあるが、合併症進行率は直線的であることが示唆された。治療開始1、2年の初期は体重管理が良好で、血糖管理、血圧

管理も良好に保たれていた。しかし、2年目には薬物治療割合は増加しており、良好な管理を維持するために薬物への依存度が高くなる傾向がうかがわれた。合併症の進行に関与する因子についてさらに検討を進める。

## A. 研究目的

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前向きに調査し糖尿病の二次・三次予防対策を探るとともに糖尿病治療の実態と治療成績を調査し検討することを目的とする。

## B. 研究方法

研究方法は先の本研究の実施経過に具体的に記した。今年度は1年目と2年目の血糖管理、血圧管理、体重管理状況、合併症の有病率、進行率、および治療法についてまとめた。

1年目の成績は解析対象807名中死亡、中断、転居により成績を得られなかった症例を除いた736名のデータを解析した。2年目の成績は対象542名中死亡、中断、転居例を除いた456名のデータを解析した。

## C. 研究結果

### 1) 治療開始後1、2年目の臨床成績

初診時および1、2年目の臨床成績を表1に示す。

平均BMIは初診時24.1から1年目21.8、2年目21.7に低下し、体重減少は2年間維持されていた。平均体重変化は1年目で1.1Kg減少、2年目で0.7Kgの減少となっていた。初診時よりも体重が1Kg以上減少した者の割合は1年目46.6%、2年目42.6%、1Kg以上増加した者は1年目27.4%、2年目31.9%で、平均BMIでは大きな変化はなかったが、2年目に体重増加の傾向があることがうかがわれた。治療法別に1年目の初診時との体重差をみると非薬物治療群では平均-2.5Kg

と減少しており、ついでピグアナイド (BG) 薬、 $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬 ( $\alpha$  GI) の-1.6Kg、-1.5Kgであり、インスリン感受性改善薬 (Tro) では-0.3Kg、SU薬で0.1Kg、インスリン治療では1.5Kgと増加していた (表2)。ただし治療薬選択に患者の体重が関係しているため、BMIは各群で差があった。

血糖管理状況をみると、HbA1cは初診時9.1%に対し、1年目6.7%、2年目6.6%と良好に管理され、2年間維持されていた。空腹時血糖でも初診時の189 mg/dlから1、2年目それぞれ123、116mg/dlと良好であった。

血圧管理は初診時平均137/81から1、2年目それぞれ129/76、120/71と良好に管理されていた。

### 2) 合併症の有病率と進行率

1年目、2年目の合併症有病率を表3に示す。有病率でみると不変、増加、減少と一定の傾向は見られなかったが、いずれも有意差はなかった。進行率は網膜症は約8%、腎症は約9%、神経障害は約3%とほぼ1.2年とも同率で進行が見られた。網膜症では光凝固実施率が1年目1.8%に対し、2年目3.4%と増加していた。高血圧は5~4%、高脂血症は10~6%、虚血性心疾患は2~4%、脳血管障害は1.6~1.3%の進行率であった。イベント数が少なく、いずれも有意な差ではなかった。

なお眼底検査非実施率が1年目8.5%に対し、2年目21.2%と増加していた。

### 3) 治療法

1年目、2年目の治療法を表4に示す。非薬物治療（食事療法と運動療法）で管理されているものは1年目49.0%、2年目41.9%であった。1年目の薬物治療の内訳はSU薬単独治療が18.5%、インスリン単独治療11.1%、 $\alpha$ GI単独6.8%、BG薬単独、Tro単独が各々1.7%、1.9%、経口薬の併用療法9.0%、経口薬とインスリンの併用療法が2.0%であった。2年目に増加した治療法は $\alpha$ GI、BG薬またはTro単独治療の増加2.4%とこれらとSU薬との併用療法3.5%であった。インスリン治療（単独および経口薬との併用）は1年目13.1%から2年目14.7%に増加した。

### D. 考察

本研究は2型糖尿病を治療開始時より継続観察し、合併症の発症進行と治療に関して調査する大規模多施設研究で、今まで日本にはこの種の成績がなく、研究意義は大きい。2型糖尿病に関する世界的に認められた大型疫学研究としては英国のUKPDSがある。この研究は新規発症2型糖尿病を対象としており、研究体制、年間登録患者数も本研究と似ており、本研究の成績とUKPDSの成績との比較を試みた。ちなみに本研究とUKPDSの対象患者は男女比、発症年齢、初診時HbA1c、空腹時血糖値、糖尿病家族歴陽性率の点で極めて類似しており、肥満度を除いて英国と日本で発症時の2型糖尿病患者像にかなりの類似点があることがうかがわれた<sup>1)</sup>（表5）。

厚生省の調査（1997年）によって糖尿病の発症に有意な関係が示されたのは過去および診断時（後）の肥満であった<sup>2)</sup>。肥満は糖尿病発症のリスクとして重要であり、治療開始後の肥満、体重の変化に注目した。治療開始後1年目の肥満度はBMIで24.1から

21.8と10%低下し、2年目もこれを維持していた。治療法により体重変化量は異なり、非食事療法、BG薬、 $\alpha$ GIでは薬2Kgの体重減少が見られ、SU薬、Troで軽度増加、インスリンで1年目には1.5Kgの増加をみとめた。UKPDS症例では初診時のBMI、体重が日本人よりも重いが比率で比較すると約10%の減少であり、1年目の成績は同様の傾向であった<sup>3) 4)</sup>。しかし本研究では2年目の体重増加は各治療法とも抑制されており、UKPDSで経年的に体重増加がみられ、3年目で食事療法でも1.7Kg、経口薬またはインスリンで4.8Kg増加した<sup>5)</sup>のとは異なるようであった。ただし、本研究の2年目の症例数はまだ少なく、今後症例数の増加を待ってさらに検討する予定である。

治療法については本研究では1年目の薬物治療の割合は51%で2年目には58%に増加した。一方UKPDSでは1年目に薬物治療を必要とした者は83%にのぼっていた<sup>3)</sup>。UKPDSでの治療はプロトコールに従い管理基準を満たさない者について無作為に薬物の割付けがなされており、本研究の治療法の選択方法と異なるが、1年目に達成されたHbA1cの値が両研究でほぼ同じである<sup>4)</sup>ことから、日本人の初期治療においては非薬物治療で管理できる割合が英国より多いと考えられる。

細小血管合併症の進行率に関してはUKPDSでは年平均3%、本研究では3~9%と高率で、特に腎症は9%と高値であった。従来日本や韓国では欧米に比べ腎症発症率が高いことが報告されている<sup>6) 7)</sup>。本研究でも1年目、2年目の進行率はほぼ同率で高値であり、日本の腎症の高率発症を反映しているものと思われる。大血管障害に関してはイベント発生症例が少なく、さらに全体の症例数の増加と観察年数の増加を待って検討し

たい。

糖尿病管理の上で定期的な眼底検査による網膜症のスクリーニングは必須であるが、本研究では2年目に眼底検査の実施率が低下していた。糖尿病発症初期患者が対象であり、健診で早期発見された、比較的罹病期間の明らかな症例では意識的に検査間隔が年1回以上にあげられている可能性がある。今後合併症の進行を継続観察する過程で、網膜症スクリーニングの最適法を含めて管理体制の問題にも検討を加えたい。

#### E. 結論

治療開始後1、2年の合併症進行率と治療状況を示した。治療初期は体重管理が良好で、血糖、血圧管理も良好であった。しかし、薬物治療の割合は増加傾向にあり、良好な管理を得るためには薬物への依存度が高くなることが示唆された。

#### 文献

- 1) Multi-centre study : UK Prospective Study of Therapies of Maturity-Onset Diabetes I . Effect of Diet, Sulphonylurea, Insulin or Biguanide Therapy on Fasting Plasma Glucose and Body Weight Over One Year. Diabetologia 24: 404-411, 1983
- 2) 国民衛生の動向. 生活習慣病対策、厚生統計協会 46 : 97-106, 1999
- 3) United Kingdom Prospective Diabetes Study Group : United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS) 13: relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. BMJ 310:83-88, 1995.
- 4) U.K. Prospective Diabetes Study Group:

U.K. Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 Years' Therapy of Type II Diabetes: A Progressive Disease. Diabetes 44:1249-1258, 1995.

5) Sasaki A, Horiuchi N, Hasegawa K, Uehara M : Persistent albuminuria as an index of diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients in Osaka, Japan - incidence, risk factors, prognosis and causes of death . Diab Res Cli Prac 7:299-306, 1989

6) Lee K, Park JY, Kim SW, Lee MH, Kim GS, Park S, Park J : Prevalence and Associated Features of Albuminuria in Koreans With NIDDM. Diabetes Care 18:793-799,1995.

表1. 初診時と治療開始後1、2年目の臨床成績

変数	初診時	1年目	2年目
例数	1148	736	456
年齢	55.9±11.1	57.0±10.6***	57.7±10.4***
体重(Kg)	62.8±20.5	56.4±17.9***	56.1±19.5***
体重変化(Kg)	—	-1.1±3.9	-0.7±4.8
BMI	24.1±4.0	21.8±6.5***	21.7±7.3***
罹病期間(年)	3.0±5.1	4.1±5.6***	4.9±5.0***
FBS(mg/dl)	189±81	123±44***	112±68***
HbA1c(%)	9.1±2.4	6.7±2.7***	6.6±1.8***
SBP	137±22	129±20***	120±39***
DBP	81±13	76±12***	71±23***

( 平均発症年齢 52.9±11.8 歳 ) ( \*\*\* p<0.001 vs 初診時 )

表2. 治療開始後1年目の治療法別の体重の変化

変数	治療法						
	食事療法	SU薬	α GI	BG薬	Tro	Ins単独	Ins併用
例数	357	135	49	12	13	81	95
BMI	21.4	22.1	20.4	27.0**	23.8*	22.9*	22.5
	±7.4	±5.8	±8.2	±5.5	±3.5	±4.5	±4.9
Δ BW (Kg)	-2.5	0.1***	-1.5	-1.6	-0.3*	1.5**	1.5***
	±4.4	±4.0	±4.8	±4.0	±5.3	±5.6	±5.5

( SU薬：スルホニルウレア薬、α GI：αグルコシダーゼ阻害薬、BG薬：ビグアナイド薬 Tro：インスリン感受性改善薬、Ins：インスリン、Ins併用：Ins+経口薬 (Ins単独を含む) )

( \* p<0.05 , \*\* p<0.01、\*\*\* p<0.001 vs 食事療法 )

表 3. 治療開始後 1、2 年目の合併症有病率と進行率 (%)

変数	有 病 率		進 行 率	
	1 年目	2 年目	1 年目	2 年目
網膜症 (右)	19.0%	18.3%	8.4%	8.2%
(左)	21.0%	19.2%		
腎症	22.7%	26.7%	8.9%	9.4%
神経障害	22.5%	19.0%	2.9%	2.9%
高血圧	34.9%	27.9%*	5.2%	4.2%
高脂血症	36.5%	41.4%	10.2%	6.1%
虚血性心疾患	6.5%	8.0%	2.2%	3.8%
脳血管障害	3.3%	2.0%	1.6%	1.3%

( \* p<0.05 vs 1 年目 )

表 4. 治療開始後 1、2 年目の治療内容 (%)

治療内容	1 年目	2 年目
非薬物治療	49.0%	41.8%*
SU 薬	18.5%	18.4%
α GI	6.8%	7.9%
BG 薬	1.7%	2.6%
Tro	1.9%	2.3%
経口薬併用	9.0%	12.1%*
Ins 単独	11.1%	11.2%
Ins+経口薬併用	2.0%	3.7%

( \* p<0.05 vs 1 年目 )

表 5. 本研究 (JDN Research ) と UKPDS の対象患者の臨床像の比較

変数	JDN Research	UKPDS
登録患者数	1148 (5 年)	4075 (15 年)
男女比	1.42	1.53
発症年齢	52.9	53
HbA1c (%)	9.1	9.0
空腹時血糖 (mg/dl)	189	217
BMI	24.1±4.0	29±6***
糖尿病家族歴 (%)	42	41

( \*\*\* p<0.0001 JDN Research vs UKPDS )



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  
—受療行動別にみた治療後1年目の成績—

主任研究者 大石まり子 国立京都病院WHO糖尿病協力センター 顧問  
分担研究者 中原俊隆 京都大学医学部公衆衛生学 教授  
山本和利 札幌医科大学地域医療総合医学講座 教授  
森川博由 福井大学工学部情報工学 助教授  
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 医長  
能登 裕 国立金沢病院内科 医長  
大星隆司 国立大阪南病院内科 医長  
山田和範 国立京都病院内科 医長  
加藤泰久 国立名古屋病院内科 医師  
研究協力者 JDN Research Group

研究要旨

本研究は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前向きに調査し、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。本論文では糖尿病患者の受療行動別に治療開始後1年目の成績をまとめ、早期発見早期治療の有用性について検討した。

未治療でJDN Research Groupの医療機関に初診となった2型糖尿病患者で1年目の臨床成績を得ることのできた700名を糖尿病の発見契機、受診契機と初診時の推定罹病期間により次の5群に分類した。すなわち、A群：健診にて糖尿病を発見され、3年以内に受診した群（早期発見早期治療群）、B群：健診にて糖尿病を発見され、4～9年に受診した群、C群：自覚症状にて発見され、9年以内に受診した群、D群：他の疾患を契機に発見され、9年以内に受診した群、E群：発見契機に拘わらず、10年以上経過後受診した群（放置群）の5群である。

D群は女性が多かった。B、E群は男性が多い傾向にあり、発症年齢が若かった。E群はA群に比べBMIが低値であった。1年後の体重はいずれの群でも減少していた。1年目のHbA1c、空腹時血糖値はどの群もほぼ同じであった。しかし、治療法はA群の68.2%が非薬物治療により管理されていたのに対し、他の群では50～70%が薬物治療により管理されていた。自覚症状で発見されたC群と受診までの期間が長かったE群でインスリン治療割合が多かった。

細小血管合併症の有病率、進行率はA群が最も低く、放置群が最も高率であった。特に放置群では増殖性網膜症の割合が多かった。

糖尿病の治療開始後1年目は受療行動にかかわらず良好な管理が達成される

が、早期発見早期治療群は治療薬の使用頻度が少なく、細小血管障害の有病率が低いことが明らかになった。合併症の進行率についてはイベントの発生率が少なく明らかな結果は得られなかったが、今後の経過によりこの点も明らかになることを期待したい。

## A. 研究目的

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前向きに調査し糖尿病の二次・三次予防対策を探るとともに糖尿病治療の実態と治療成績を調査し検討することを目的とする。特に本論文では糖尿病の早期発見早期治療の有用性を明らかにすることを目的とした。

## B. 研究方法

研究方法と対象については先の本研究の実施経過に具体的に記した。今年度は1年目の成績が得られた700名を解析対象とした。

患者の受療行動を糖尿病の発見契機と受診契機、さらに発見後受診までの年数の組み合わせにより5群に分類し、各群の臨床像、治療成績、治療内容、合併症の有病率、進行率について検討した。5群は以下の通りである；A群：健診で発見され、3年以内に受診した早期発見早期治療群、B群：健診で発見され、4～9年で受診した群、C群：自覚症状で発見され、9年以内に受診した群、D群：他の疾患を契機に発見され、9年以内に受診した群、E群：発見契機に拘わらず、10年以上経過して受診した放置群。

統計解析は un-paired t-test または  $\chi^2$ -検定を用い、A群との比較成績を示した。

## C. 研究結果

### 1) 受療行動別にみた糖尿病の治療開始後1年目の臨床像 (表1)

昨年度の報告にも記したが、他疾患を契機

に発見されたD群は女性が多く、高年齢が多かった。放置群であるE群は高年齢であり、体重、BMIともに低値であった。罹病期間と各群の年齢から見ると、B、E群の発症年齢は低く、男性で比較的若く発症した者が受診が遅れやすいことがうかがわれた。

1年目の体重はいずれの群も初診時より減少していたが、D群、A群で減少度が大きかった。1年目の空腹時血糖値、HbA1c値は各群で差がなく、治療開始初期には受療行動に関係なく良好な管理状態が達成されていた。

### 2) 受療行動別にみた治療内容 (表2)

1) に示したように各群で血糖管理状況は同様であったが、A群は68.2%が非薬物療法のみにて管理されていたが、他群では50～70%が薬物治療で管理されていた(各群とも  $p < 0.001$  vs A群)。また自覚症状で発見されたC群と放置群であるE群でインスリン治療割合がA群に比べ、有意に多かった。さらにE群では経口薬の併用療法 ( $p < 0.01$  vs A群) およびインスリンと経口薬の併用療法が多かった。

### 3) 受療行動別にみた合併症有病率 (表3)

1年目の合併症有病率を表3に示す。網膜症有病率はA群に比し他の群は有意に高率であり、特に増殖性網膜症は放置群E群で有意に高率であった。ちなみに光凝固療法実施率はA群1.3%、B群2.7%、C群1.0%、D群0.5%、E群7%でE群が  $p = 0.057$  と有意ではないものの高率であった。腎症有病率は

E群で有意に高率であった。腎症病期分類でみるとE群に3A期が高率であったが、例数が少なく有意ではなかった。神経障害有病率はA群に比べ、B、C、E群で有意に高率であった。高血圧、高脂血症、虚血性心疾患、脳血管障害に関しては、高血圧がD群に、虚血性心疾患がE群に多かった他は差がなかった。

#### 4) 受療行動別にみた合併症進行率 (表4)

細小血管障害進行率は総じてE群で高率であったが、イベント数が少なく、有意差が出たのは網膜症の進行率のみであった。

高血圧、高脂血症、虚血性心疾患、脳血管障害ではA群と他群で差がなかった。

#### 5) 受療行動別にみた転帰 (表5)

継続治療を行っている者の割合はいずれの群も89~92%で、経過不明者、治療中断者、転居者、死亡例はいずれも例数が少なく、有意な差は見られなかった。

### D. 考察

未治療初診の2型糖尿病患者とはいえ、初めて治療を求めて来院する患者の来院までの経過は種々である。臨床経験からわれわれは早期発見、早期治療群で合併症の有病率、進行率が低く、放置群でこれらが高率であると考えている。実際、放置群に末期腎不全や失明にいたる例が多いという臨床報告がある<sup>1) 2)</sup>。一方、早期発見早期治療が二次三次予防に有効であるのか、どの程度の予防効果があるのかに関するEvidenceは見あたらない。本研究は健診で糖尿病を発見され、3年以内に受診した群を早期発見早期治療群とし、他の群との合併症の進行率および有病率の比較を試みた。発見後3年以内を早期治療とすることについての根拠はないが、この

群の推定平均罹病期間が1.5年であること、細小血管合併症の有病率が山形県船形町住民調査の結果(網膜症7.1%、腎症21.4%、神経障害31.0%)<sup>3)</sup>より低率であり、早期と考えても妥当であろうと思われる。

受療行動をみると、40歳代と比較的若く発症した男性患者に検診で発見されても受診までの期間が長く、また発見契機に拘わらず放置する傾向があり、発見後の事後指導に注意すべき群と思われる。

治療開始後1年目の血糖管理状況、血圧管理状況は良好であり、発見契機や受診までの経過にかかわらず、治療初期には良好な血糖管理が得られた。しかし、治療内容をみると早期発見早期治療群ではライフスタイルの改善のみで管理された者の割合が多いのに比べ、他群では薬物治療割合が多いことが特徴であった。今後早期発見早期治療群での薬物治療の頻度の変化が興味のもたれるところである。

細小血管合併症の有病率は放置群で高く、早期発見早期治療群で低かった。進行率については治療開始後1年しか経過しておらず、イベント数が少ない為、網膜症以外有意差は出なかったが、放置群で進行率の高い傾向が出ており、他の群との差も今後出るのか興味が持たれる。大血管障害、高血圧、高脂血症については、放置群で虚血性心疾患の有病率が、D群で高血圧有病率が高かったこと以外に受療行動別に差は出なかった。大血管障害については、血糖管理や罹病期間よりも年齢要因が関与するといわれている<sup>4)</sup>が、今後の治療経過とともにイベント発生率、死亡率の経過についても観察していく。

転帰については1年目の成績では各群で差が出なかったが、発見契機によって中断率に差がでるのか、初期の受療行動により以後の受療行動を予測できるのか、特に死亡率と

の関係について、今後検討していきたいと考えている。

#### E. 結論

糖尿病の治療開始後 1 年目の治療成績と合併症の状況を受療行動別に検討した。血糖管理は受療行動に関係なく良好に管理されていたが、早期発見早期治療群では治療薬の使用頻度が少なく、細小血管合併症の有病率が低いことが明らかになった。合併症の進行率についてはイベントの発生率が少なく明らかな結果は得られなかったが今後の経過により、この点も明らかになることを期待したい。

#### 文献

- 1) 岩本安彦、内瀉安子、久繁哲徳：検診と治療中断が合併症に及ぼす影響。平成10年度厚生科学総合研究費補助金 健康科学総合研究事業研究報告書「疾病管理による保健サービスの経済的評価」厚生省、 p.81-85、1999
- 2) 船津英陽：患者教育と網膜症治療のコンプライアンス。Diabetes Frontier 10.243-247、1999
- 3) 富永真琴：糖尿病検診発見者の合併症に関する研究、平成5年度糖尿病調査研究報告書、厚生省、p123-126、1994
- 4) The Diabetic Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. N Eng J Med 329:977-986,1993
- 5) 小坂樹徳：糖尿病患者における血管障害の臨床的意義。'90糖尿病学、診断と治療社、p1-6、1990

表 1. 受療行動別にみた治療開始1年目の患者の臨床像

変数	A群	B群	C群	D群	E群
例数	175	83	123	241	78
男/女	1.67	1.89	1.61	0.88**	2.71
患者年齢	55.6±9.7	55.8±8.6	55.1±10.3	58.7±11.4**	59.7±10.6**
罹病期間(年)	1.5±0.7	6.1±2.3***	2.0±2.0**	2.4±2.5***	16.3±7.9***
体重(Kg)	57.6±16.2	57.6±16.1	56.7±21.9	56.5±17.6	52.0±18.4*
BMI	22.1±5.8	21.8±5.7	21.5±8.2	22.2±6.4	20.3±6.8*
体重変化	-1.3±4.0	-0.3±3.6	-0.7±5.9	-2.0±4.9	-0.3±3.7
FBS(mg/dl)	124±37	127±50	122±44	120±45	124±48
HbA1c(%)	6.6±1.3	6.9±1.7	6.5±1.4	6.7±4.3	6.7±1.5
SBP	126±17	129±18	128±22	132±21**	129±23
DBP	75±11	77±10	76±13	77±11	72±14

A群：健診発見、3年以内受診（早期発見早期治療群）

B群：健診発見、4～9年受診

C群：自覚症状で発見、9年以内に受診

D群：他の疾患で発見、9年以内に受診

E群：発見契機にかかわらず10年以上してから受診（放置群）

（\* p<0.05、\*\* p<0.01、\*\*\* p<0.001 vs A群）

表 2. 受療行動別にみた治療開始後1年目の治療内容

治療法	A群	B群	C群	D群	E群
食事運動療法	68.2%	37.7%***	40.8%***	48.5%***	30.3%***
SU薬	14.8%	21.7%	17.4%	20.4%	19.7%
BG薬	1.4%	1.5%	1.0%	2.4%	1.5%
αGI	3.4%	8.7%	13.3%**	7.3%	1.5%
Troglitazone	1.4%	2.9%	1.0%	2.4%	1.5%
Insulin単独	5.4%	11.6%	15.3%*	10.7%	18.2%**
経口薬併用	5.4%	11.6%	8.2%	7.3%	21.2%**
Ins+経口薬	0.0%	4.3%	3.0%	1.0%	6.1%

（\* p<0.05、\*\* p<0.01、\*\*\* p<0.001 vs A群）

表 3. 受療行動別にみた治療開始後1年目の合併症有病率

合併症	A群	B群	C群	D群	E群
網膜症；全体	5.5%	20.3%**	23.0%***	16.2%*	35.8%***
(右) 単純性	4.1%	13.0%*	14.0%*	10.6%	13.4%*
前増殖性	0.0%	4.3%	3.0%	3.4%	9.0%
増殖性	1.4%	1.5%	5.0%	1.7%	13.4%***
黄斑症	0.0%	1.5%	1.0%	0.0%	0.0%
失明	0.0%	0.0%	0.0%	0.6%	0.0%
腎症；全体	18.0%	19.7%	18.1%	25.2%	30.6%*
アルブミン尿	13.0%	10.5%	7.8%	17.3%	17.3%
間歇性蛋白尿	3.1%	4.0%	4.3%	2.3%	5.3%
顕性蛋白尿	1.9%	5.2%	6.0%	5.6%	8.0%
神経障害	11.5%	28.8%**	27.9%**	16.0%	41.1%***
高血圧	28.1%	32.8%	33.0%	44.0%**	28.4%
高脂血症	35.8%	37.3%	30.4%	44.6%	23.0%
虚血性心疾患	5.3%	7.8%	3.5%	5.7%	14.5%*
脳血管障害	1.8%	0.0%	4.4%	4.9%	2.7%

( \* p<0.05 、 \*\* p<0.01 、 \*\*\* p<0.001 vs A群 )

表 4. 受療行動別にみた治療開始後1年目の合併症進行率

合併症	A群	B群	C群	D群	E群
網膜症	3.6%	10.3%	9.1%	5.7%	22.1%***
腎症	6.8%	6.7%	8.8%	10.6%	12.0%
神経障害	1.9%	1.4%	4.6%	2.0%	6.9%
高血圧	2.4%	2.6%	2.7%	6.4%	1.4%
高脂血症	9.2%	12.0%	11.3%	11.1%	8.1%
虚血性心疾患	1.2%	4.0%	2.6%	2.2%	2.6%
脳血管障害	0.6%	0.0%	2.6%	2.6%	1.3%

( \*\*\* p<0.001 vs A群 )

表5. 受療行動別にみた1年後の転帰

転帰	A群	B群	C群	D群	E群
継続治療	88.6%	91.3%	92.0%	89.3%	89.5%
不明	4.7%	4.4%	6.0%	2.9%	4.5%
中断	6.7%	4.3%	1.0%	6.8%	4.5%
転居	0.0%	0.0%	0.0%	0.5%	0.0%
死亡	0.0%	0.0%	1.0%	0.5%	1.5%

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

JDNR における血糖管理のための無作為化比較対照試験の計画

分担研究者 大星 隆司 国立大阪南病院第三内科医長

研究要旨

国立病院療養所の糖尿病ネットワークによって 1995 年からおこなわれている未治療初診 2 型糖尿病患者を対象とした多施設前向き追跡調査研究（JDN Research）において合併症の発症や進行に及ぼす血糖管理の影響を明らかにし、わが国における糖尿病治療薬の位置づけや有用性に関する臨床成績を得る目的で無作為化比較対照試験（RCT）を計画した。すなわち選択基準を満たす未治療初診糖尿病患者を血糖の管理目標が HbA1c 値 6.5%未満と 7.5%未満の二群に無作為に割り付け、血糖や HbA1c の成績により決められた手順に従って、管理目標達成のために薬剤が段階的に選択され、両群間で血糖管理の影響が比較される。また、治療の過程でほぼ同程度の血糖降下作用を有する薬剤〔ボグリボース（ $\alpha$ -GI）とメトフォルミン（BG）、グリベンクラミド（SU）とインスリン（Insulin）〕間で無作為割り付けがおこなわれ、治療薬の臨床効果が比較される。ネットワークセンター（国立京都病院糖尿病センター）は JDN Research 参加施設（JDN Research Group）に対して患者の無作為割り付け、調査経過の定期的な監督、情報提供および必要があれば研究計画の見直しや調整を行い、本研究の全体を統括する。

現在、欧米における DCCT や UKPDS に比肩しうる大規模な RCT による糖尿病の臨床研究はわが国においてはほとんどない。本研究は、日本の糖尿病患者の臨床的特徴をふまえた治療ガイドラインを作成するための基礎的な成績となると期待される。

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 2 型糖尿病の二次・三次予防に関する多施設前向き追跡調査研究（JDN Research）は、未治療初診糖尿病患者を対象として 1995 年から開始されている。その中で合併症の発症や進行を予防するためにどの程度に厳格な血糖管理が必要か、どの程度に厳格な血糖管理が実地臨床において達成可能かを明らかにし、わが国における糖尿病治療薬の位置づけや有用性に関する臨床成績を得ることを目的として

無作為化比較対照試験（RCT）を計画した。

B. 研究方法

JDN Research に参加している 20 施設（JDN Research Group）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（発症後 6 ヶ月以内）の例、癌や肝硬変の合併例、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に本調査について説明し（インフォームドコン



セント用の説明書、資料1)、協力の同意(同意書、資料2)を得られた例を対象とする。

対象患者を登録時に血糖管理目標をHbA1c値6.5%未満とする群と7.5%未満と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200mg/dl未満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(最大量0.6mg分3食前)投与群と②メトフォルミン(最大量750mg分3食後)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替えを行う。一方、1ヶ月経過後も空腹時血糖値が200mg/dl以上の場合は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。グリベンクラミドは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、最大量(7.5mg/日)にてもHbA1cが目標値+0.5%以上の場合は、①ボグリボースまたは②メトフォルミンのいずれかを無作為に割り付けて併用し、目標の達成をはかる。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替えを行う。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、治療薬の割り付けを行う。なおRCTのためのソフトは分担研究者森川が作成した。

解析はintention to treatで行う。

本年度からすでにパイロットスタディが開始されているが、本研究の推進のためにはJDN Research Group間のより緊密な連携が必要である。ネットワークセンターは、JDN Research Groupの各施設に対して定期的に(6ヶ月1回程度)調査の経過について問い合わせを行い、報告を求める。さらに研究が研究計画書に沿って行われているかどうかを1年に1回以上実地調査し、必要があれば改善の勧告をする。各施設は調査実施において問題等が生じた場合は、すみやかにネットワークセンターと連絡を取り、対処する。ネットワークセンターはJDN Research Groupに種々の情報を提供し、必要に応じて会議を招集し、研究計画の見直しや調整を行い、本研究の全体を統括する。

### C. 考察

糖尿病治療の目的はいかに合併症の発症・進行を防止するか(二次・三次予防)であり、そのために厳格な血糖管理が重要であることはDCCT(1型糖尿病)やUKPDS(2型糖尿病)などの大規模なRCT研究によって証明された。UKPDSは新規

発症の2型糖尿病患者を対象とした研究であるが、二次・三次予防のための血糖の管理目標についてや、最近開発された薬剤（ $\alpha$ -GI など）や見直された薬剤（BG）の治療における位置づけおよび有用性については必ずしも明らかにされていない。さらに英国での成績であり、人種的に（遺伝素因および歴史的・文化的背景の）異なるわが国においてその結果をごの程度まで適用できるかについても不明である。わが国の Kumamoto Study（2型糖尿病）において細小血管合併症の二次・三次予防のための血糖管理基準は HbA1c 値 6.5%未満であると結論されているが、しかし1施設での比較的少数例での検討であり、また対象がインスリン治療患者に限定されているので、さらに確認を要する。

JDN Research は未治療初診2型糖尿病患者を前向きに追跡し、合併症の発症率を調査し、その危険因子を検討し、予防対策を探ることを目的としているが、合併症の発症・進行には長年月を要するため、長期間の追跡調査が必要である。その中で血糖の管理目標や治療薬の臨床効果を客観的に明らかにするためには RCT が有用である。わが国においては DCCT や UKPDS に比肩しうる大規模で長期間にわたる RCT を用いた臨床研究は現時点ではまだ発表されていない。本研究により日本の糖尿病患者の臨床的特徴をふまえた治療ガイドラインを作成するための基礎的な成績が提供できると期待される。

## 資料 1

### 患者さんへの説明文書

#### —糖尿病の血糖管理による合併症予防に関する調査—

##### 【1】調査の目的と概要

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起こってくるのが一番の問題です。合併症予防を目標に治療が行われていますが、どのようなきっかけで糖尿病が発見されたかや生活習慣の内容、また治療薬と合併症の発症や進行との関係については、まだ十分解明されているとは言えません。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、またいかに予防できるのかを長期に調査、検討することを目的としたものです。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医療機関で行います。

##### 【2】治療のやり方とその結果期待される効果

通常の診療で行われる血液検査や合併症の検査を行います。血糖の管理目標は2つ（HbA1c 値 6.5%未満と 7.5%未満）決められており、あなたがどちらの管理目標になるかはかたよりのないよう無作為に選択されます。その管理目標を達成するために血糖やHbA1cの成績により、決められた手順に従って治療が行われます。その過程で血糖をさげる強さがほぼ同じ程度の薬剤のうちどちらを使用するかはやはり無作為に選択されます。もし選択された管理目標や治療薬剤に同意できない場合や副作用などのために選択された治療薬剤を続けることができない場合は、ご遠慮なく主治医にお申し出ください。管理目標や治療薬剤の変更を行います。このようなやり方で治療を続けていくことで、合併症の出現や進行の予防に役立つ生活習慣や治療手順が明らかになると期待されます。

##### 【3】調査への参加の同意

あなたがこの調査に参加されるか、されないかは自由です。もし参加されなくても不利益はいっさいありません。

##### 【4】同意の撤回

仮にあなたがこの調査に参加することを同意されても、いつでも中止することができます。たとえ中止されても今後の不利益はいっさいありません。

##### 【5】人権保護に関する配慮

この調査から得られる情報は、糖尿病の治療上の貴重な資料として学会や医学雑誌などに発表されることがあります。その場合あなたの名前、身元や病気についての秘密は厳重に守られます。もしこの調査についてわからない点がありましたら、ご遠慮なくお申し出ください。

以上の説明を十分理解された上でこの調査に参加いただけるのであれば、別紙にご署名をお願いいたします。

## 資料 2

# 同 意 書

平成 年 月 日

担当医師 \_\_\_\_\_ 殿

このたび、糖尿病の血糖管理による合併症予防に関する調査をするにあたり、担当医師より調査の目的と方法、予想される効果について十分説明を受け、また同意した場合でもいつでも中止の申し出ができ、不利益につながらないこと、私の人権の保護が十分に配慮されることを理解しましたので、本調査に参加することに同意します。

本 人 署名 \_\_\_\_\_ 印

代理人 氏名 \_\_\_\_\_ 印

(本人との続柄 )