

健康科学研究費補助金（健康科学総合事業）

総括研究報告書

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

清野弘明	（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）	宮川潤一郎	（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	（筑波大学医学部）	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協力者

旭川医科大学	伊藤博史	立川相互病院	宮川高一
医療法人ガラシア病院	福本泰明	千葉大学医学部	橋本尚武
海老名総合病院	矢島義忠	帝京大学市原病院	坂本美一
大阪警察病院	小杉圭右	東京医科歯科大学	田中 明
大阪厚生年金病院	渡會隆夫	東京慈恵会医科大学	佐々木敬
太田記念病院	阿部隆三	東京大学医学部	門脇 孝
香川医科大学医学部	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	高橋和真
久留米大学医学部	牧田善二	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	大久保政通
国立循環器病センター	吉政康直	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	仲野淳子	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

（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1994年、Diabetes Control and Complications Trialが終了し、IDDM（1型糖尿病）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（2型糖尿病）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頻回のインスリン注射をするというだけの効果を示したものではなく、長期にわたる療養の間に起こる様々な出来事への対処、sick day ruleや低血糖への対処法、肥満の抑制など、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、2型糖尿病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1998年に完結され、成果が発表された。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、イギリスの2型糖尿病患者では介入群、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、多数の日本人2型糖尿病患者を対象に、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、それら努力の結果が種々の合併症の低減化をもたらすか否か解析しようとするものである。患者登録、症例の無作為割り付けを行ない、平成8年4月より介入を開始し、試験を継続中である。全国59施設の参加を得て、2547症例が登録、ランダム化された。追跡症例数は1年次は2216名、2年次は2114名、3年次は2053名、4年次は1976名について解析を進めた。その結果、UKPDSの成績とは異なり、経年的にみて平均BMIの増加はなく、また、HbA1c平均値の増加もみられなかった。即ち、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た。介入群、非介入群の間には差を認めなかった。肥満度BMIに関しては、介入群では登録時23.1kg/m²が4年次23.1kg/m²へ、非介入群では登録時22.9kg/m²が4年次23.0kg/m²へと殆ど不変であった。4年次が経過したところで網膜症ステージ0の割合は登録時介入群で69%、非介入群で71%であり、4年次（平成11年度年度）では各々59%と63%となっていた。網膜症発症は介入群、非介入群ともに年平均5%、網膜症の進展は各々年平均1乃至2%であり、両群間に差を認めなかった。4年間を通じて、94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51例、脳血管障害が43例であり、各々発症は6.53/千人・年、5.48/千人・年と計算され、虚血性心疾患がやや優位であった。動脈硬化性の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な無作為割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DCCTが完了し、多くの重要なインフォメーションが得られ、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。一般にわが国の糖尿病医療の実態とは一部異なっているようである。わが国より報告されたKumamoto Studyは110名と症例数は少ないが、インスリン頻回注射による厳格な血糖コントロールによって合併症を抑制することができることを示した貴重な成績である。本JDCStudyは日本全国より症例を抽出して、患者教育を介入手段として研究を進めている。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4年次、つまり平成11年度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、Study開始後4年の時点での栄養摂取量を再調査し登録時の調査結果と比較検討すること、この間の介入効果を調べることである。

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介入群と通常の外來管理の非介入群で、血管合併症の発症進展にいかに影響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。本年度は栄養摂取量の調査を行ない、介入前の同様な調査の結果と比較した。

(イ) 治療目標値の設定1. 糖代謝の管理； stable A1c 6.0%以下、2. 肥満の解消：

BMI $22\text{kg}/\text{m}^2$ 以下、3. 高脂血症の管理；コレステロール $220\text{mg}/\text{dl}$ 未満、TG $150\text{mg}/\text{dl}$ 未満、HDLコレステロール $40\text{mg}/\text{dl}$ 以上、4. 血圧の管理： $140/85\text{mmHg}$ 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
(ロ) 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）（後記の報告書参照のこと）。腎症については尿アルブミン； $300\text{mg}/24\text{hr}$ 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）。

(ハ) 検査項目

1. HbA_{1c}、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。

今年度は栄養摂取量の調査を行い登録時のものと比較検討する。

C. 研究結果

JDCStudyでは予備研究より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59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本試験が開始され、5年間が経過し、調査データについては4年次までの入力となされている。平成13年1月30日現在で1886症例のデータがコンピュータに入力されている。さらにその後もデータの送付、追加報告となされている。ここに解析の成績について報告する。脱落症例は1年次が102名（4.6%）、2年次が26例（1.2%）、3年次が4例（0.1%）であった。4年次については脱落総数は未だ確定していないが、例年の如く多くはないようである。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HbA_{1c}の平均値は7.56%であり、昨年7.51%より僅かに増加した。対照群では昨年7.7%、4年次の今回は7.69%であり、依然として対照群より僅かではあるが有意に低値であった。4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。次に経過でみると、4年次のものを初年度のもの比べると、両群ともにHbA1cは僅かではあるが有意に減少していた。肥満度BMIに関しては、介入群では登録時23.1kg/m²が4年次23.1kg/m²へ、非介入群では登録時22.9kg/m²が4年次23.0kg/m²へと殆ど不変であった。網膜症に関してはステージ0の割合は登録時において介入群69%、非介入群71%、4年次において各々59%と63%であった。網膜症発症は介入群、非介入群ともに年平均5%、網膜症の進展は各々年平均1乃至2%であり、両群間に差を認めなかった。4年次までに合計94例が大血管症のエンドポイントに達した。虚血性心疾患が51例、脳血管障害が43例であり、各々発症は6.53/千人・年、5.48/千人・年と計算され、虚血性心疾患がやや優位であった。動脈硬化性の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。今年度に行なった食物摂取状況調査においては、未だ回収率が十分ではないが、中間解析の結果としては、介入前のものと比較して、カルシウム、ビタミンB2、食塩及びコレステロール摂取量の有意の低下をみた。このことは、卵、乳製品、大豆製品、海藻類及び小魚の摂取量が低下したことが原因と考えられた。このような興味ある解析を

進めるためにさらに回収率を高めて行きたい。

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投稿しており、平成12年4月の42号から第53号まで発行した。本年度の研究成果の詳細は本書において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、治療成果を上げるよう主治医に連絡した。

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。JDCSにおいても空腹時IRI値と年齢との間には有意の相関はなかったが、罹病期間との間には負の相関 ($p < 0.0001$) を認めた。

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。全体の症例の4年間に於ける解析で、糖尿病性網膜症の発症は年平均約5%であり、軽症網膜症の悪化は年平均1から2%であった。日本人での多数例に於けるコホート調査で網膜症の発症、進展率を検討した研究はなく、今後の貴重な基礎データとなると考えられる。電話による糖尿病教育の介入の効果については現時点では確認できず、今後の経過観察が必要である。大血管症に関しては、加齢、内臓脂肪蓄積型の肥満、収縮期血圧、高脂血症との関係が深いことが明白に示され、発症率をみると、虚血性心疾患は6.5/千人・年、脳血管障害は5.5/千人・年であり、虚血性心疾患発症がやや優位であった。このことは、今後の虚血性心疾患の発症の増加、すなわち欧米型の疾病構造への移行が示唆された。

尚、JDCStudyの計画、登録症例の基礎データの解析は4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、昨年6月に開催された米国糖尿病学会、並びに日本内科学会において発表し、参会者の関心を呼んだ。

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割り付け前向き臨床試験の中では最も規模の大きい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のガイドラインを作製し、これに従って作業を進めた。この度の4年目の追跡では非介入群と介入群の間にはHbA1cの推移で有意差を認めなかったが、両群の平均値は介入群7.56%、非介入群7.69%であり、その差は僅かに有意であった。本年度も両群ともに体重の管理、脂質代謝についても良好な経過を認めた。今後も本年度試みた血糖、体重、血中脂質、血圧のコントロール不良群の抽出と主治医への働きかけを強めて行く。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。今回、再び行った栄養摂取量の調査では、中間発表ではあるが、介入前の調査に比較してカルシウム、ビタミンB2、食塩、及びコレステロールなどの摂取量が低下していた。この原因として、卵、乳製品の摂取低下に加えて大豆、大豆製品、小魚、海藻類の摂取低下が推測された。このことは、今後の保健婦による中央からの患者教育に参考にしたい。

糖尿病の治療に関する研究

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)

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24例、4年度20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。
- ・三年度は内訳は、虚血性心疾患17例(男性10例, 女性7例; 心筋梗塞7例、狭心症10例)、脳血管障害7例(男性5例, 女性2例; 脳梗塞6例、他1例)であった。
- ・四年度は内訳は、虚血性心疾患11例(男性9例, 女性2例; 心筋梗塞5例、狭心症6例)、脳血管障害9例(男性6例, 女性3例; 脳梗塞8例、他1例)であった。
- ・別表に4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、空腹時血糖、HbA1c、HDL-コレステロールに関して有意差を認めている。
虚血性心疾患に関しては 年齢、ウエスト・ヒップ比、収縮期血圧、総コレステロール、中性脂肪及び脳血管障害に関しては年齢、ウエスト・ヒップ比、収縮期血圧に関して有意差を認めている。
- ・4年間を通じて、94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51例、及び脳血管障害が43例であった。94例中、男性は62例、女性は32例であった。虚血性心疾患の中では、心筋梗塞が23例、狭心症が28例であった。脳血管障害の中では、脳梗塞が35例、その他が8例であった。
- ・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各々6.53/千人年、5.48/千人年となり、虚血性心疾患がやや優位であった。

考察

糖尿病における虚血性心疾患や脳血管障害などの動脈硬化症は非糖尿病者の2~3倍であるといわれており、明らかに糖尿病の存在は動脈硬化症発症の強力な促進因子と考えられている。最近のFinnish studyでは糖尿病の虚血性心疾患や脳血管障害の初発発症率はすでに虚血性心疾患や脳血管障害を発症した非糖尿病の再発率と同等であることを報告しており、糖尿病が重大な危険因子であることを改めて明らかにして、早期の予

防対策の実施を警告している。死因に関するJoslin Clinicの調査では、血管障害(72.6%)のなかでも虚血性心疾患は全体の50%以上となっている。日本においても、虚血性心疾患は全体の死因の14.6%、脳血管障害は13.5%とされており、死因に関しても欧米を追随しつつある。動脈硬化性疾患は加齢と共に発症するが、糖尿病、高脂血症、高血圧、肥満症を基礎疾患としている場合が多い。これらの冠危険因子の発症には、遺伝素因とともに食生活の変化や運動不足などの環境要因が重要な役割を果たしている。この様な代謝病態ではしばしばインスリン抵抗性が存在し、インスリン抵抗性を共通の基礎病態として、糖代謝異常、脂質代謝異常、高血圧を同時に共有し、危険因子の重積により動脈硬化症が進行して、プラークを不安定化して虚血性心疾患を発症させると考えられている。

JDC studyの過去4年間から得られた成績では、我が国における糖尿病における動脈硬化性疾患のなかでも虚血性心疾患および脳血管障害の発症は各々6.53/千人年、5.48/千人年であり、従来の報告のごとく両者が近似した発症率にあることを示している。しかも、虚血性心疾患の発症がやや優位であり、今後の虚血性心疾患の発症の増加すなわち欧米型の疾病構造への移行が示唆された。

虚血性心疾患の発症に関しては年齢、ウエスト・ヒップ比、収縮期血圧、総コレステロール、中性脂肪が有意な危険因子であった。一方、脳血管障害に関しては年齢、ウエスト・ヒップ比、収縮期血圧が有意な危険因子であった。両者の発症にもウエスト・ヒップ比が関与しており、肥満の中でも内臓肥満が動脈硬化症の発症に重要な要素であることが明かとなり、生活習慣の欧米化を反映していることが示唆された。高血圧も両者の発症の重要な危険因子であり、高血圧管理の重要性を確認した。虚血性心疾患の発症にはさらにコレステロールと中性脂肪が危険因子として関与しており、欧米と同様に我が国でも脂質代謝異常の有意な関与が明らかにされた。

我が国における糖尿病における動脈硬化性疾患の発症率は、我が国で報告されている非糖尿病における初回の動脈硬化性疾患発症率よりは、再発率に近似していた。すなわちFinnish studyの結果と同様に我が国の動脈硬化性疾患発症における糖尿病のリスクは極めて高いことを示している。

まとめ

- 1) 糖尿病での動脈硬化性疾患の発症を抑制するためには血糖コントロールのみならず、より徹底した高脂血症、高血圧、肥満、喫煙などのリスク管理を必要とする。
- 2) 糖尿病における動脈硬化性疾患の発症を抑制するためには、糖尿病と診断されてからでは不十分であり、糖尿病の前段階である境界型を含めて積極的に一次予防の対象を広げる必要がある。

表 | JDCStudy登録時データ：脳血管障害発症者(追跡1年次途中)

	脳血管障害					
	n	平均値	標準偏差	最大値	最小値	欠測
年齢	43	61.70	6.15	73.00	47.00	0
罹病期間	37	11.32	7.08	31.00	3.00	6
BMI	37	23.68	2.85	29.43	18.64	6
ウエスト・ヒップ°比	39	0.89	0.07	1.05	0.79	4
収縮期血圧	43	139.47	15.99	184.00	100.00	0
拡張期血圧	43	79.09	9.69	100.00	54.00	0
空腹時血糖	36	169.86	51.68	375.00	98.00	7
HbA1c	42	8.16	1.67	14.30	5.57	1
血清総コレステロール	43	194.95	44.10	363.00	126.00	0
中性脂肪	43	118.12	48.14	249.00	41.00	0
HDL-コレステロール	43	50.83	14.91	96.00	30.00	0
Lp(a)	39	20.88	20.92	85.30	1.00	4
CPR	32	1.99	1.07	5.90	1.00	11
IRI	27	13.85	13.94	69.00	2.50	16
IRI (除インスリン治療)	18	10.94	8.55	34.40	2.50	25
血清クレアチニン	43	0.72	0.23	1.60	0.30	0
BUN	43	14.82	4.04	26.00	6.50	0
Alb/Cr比	28	79.03	167.55	735.71	3.90	15
Alb/Cr比 (除3群)	23	36.28	47.73	176.01	3.90	20

男性:21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)

t-検定: 年齢 p=0.004(H), ウエスト・ヒップ°比 p=0.02(H),
収縮期血圧 p=0.001(H)

表 2. JDCStudy登録時データ：虚血性心疾患発症者(追跡4年次途中)

	虚血性心疾患					
	n	平均値	標準偏差	最大値	最小値	欠測
年齢	53	60.38	5.82	71.00	45.00	0
罹病期間	48	11.88	6.50	31.00	1.00	5
BMI	49	22.68	2.46	28.98	16.69	4
ウエスト・ヒップ ^o 比	47	0.89	0.05	1.03	0.78	6
収縮期血圧	53	136.92	16.38	170.00	104.00	0
拡張期血圧	53	78.00	10.38	104.00	59.00	0
空腹時血糖	49	165.65	42.85	289.00	73.00	4
HbA1c	53	8.02	1.57	14.50	5.40	0
血清総コレステロール	53	210.98	32.57	294.00	146.00	0
中性脂肪	53	147.34	83.47	378.00	38.00	0
HDL-コレステロール	53	50.15	13.84	89.40	24.00	0
Lp(a)	44	29.57	26.69	152.00	2.90	9
CPR	49	2.06	1.33	7.30	0.10	4
IRI	43	10.98	7.64	38.00	1.60	10
IRI (除インスリン治療)	26	9.97	5.66	24.10	1.60	27
血清クレアチニン	53	0.79	0.25	1.50	0.30	0
BUN	53	15.93	3.32	23.90	8.00	0
Alb/Cr比	45	55.95	79.00	350.32	0.17	8
Alb/Cr比 (除3群)	38	52.91	77.96	350.32	0.17	15

男性:35名, 女性:14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), ウエスト・ヒップ^o比 p=0.004(H),
 収縮期血圧 p=0.02(H),
 総コレステロール p=0.04(H), 中性脂肪 p=0.03(H)

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調査（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

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、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

(1) 登録時および経過観察時（4年次）の尿 Alb/Cr 比による分類別分布（表1）。

4年次における尿 Alb/Cr 比の介入・非介入両群における追跡症例数は771例および744例であった。登録時 normoalbuminuria (<30) 群について経過観察時（4年次）の介入および非介入両群における microalbuminuria 以上への進展・増悪はそれぞれ18%ならびに17%であった。

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（4年次）における low- microalbuminuria (≥ 30 , <150) 群への進展はそれぞれ72例（18%）および62例（15%）、high- microalbuminuria (≥ 150 , <300) 群への進展はそれぞれ1例（0%）および9例（2%）、overt proteinuria (≥ 300) 群への進展はそれぞれ2例（0%）および0例（0%）であった。また登録時の low- microalbuminuria (≥ 30 , <150) 群について経過観察時（4年次）の normoalbuminuria (<30) 群への移行はそれぞれ46例（29%）および47例（31%）であった。

(2) 登録時尿 Alb/Cr 比測定状況（表2）。

本調査対象者2,547名中腎症に関する追跡対象者は1,959名であった。登録時に尿 Alb/Cr 比が腎症プロトコルに従って2回測定されていた症例は1,627例、うちACE阻害薬を含む降圧薬非服用症

例は1,406例であり、その中尿 Alb/Cr 比 2 回測定症例は1,185例であった。

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（4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。normoalbuminuria ならびに low- micro-albuminuria 群よりの進展・増悪状況には介入・非介入両群間に差異は認められなかった。

しかし、介入・非介入両群間のグリコヘモグロビン値により評価される血糖コントロール状態にほとんど差異がないこと、腎症の性質上4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4年経過後の対象症例とが対応していないことなどのために、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た。

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。さらにそれらの症例については腎症に関する追跡調査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併発症である心不全、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。なお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。

また血圧（全身血圧）は尿 Alb/Cr 比に大きく影響することが知られているが、登録時ならびに経過観察中における血圧 intervention の状況および血圧値の推移による層別解析が必要である。

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4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4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ことが不可欠と考えられる。

表 1. 登録時および4年次の尿 Alb/Cr 比 (mg/gCr) による分類別分布 [n (%)]

介入群

登 録 時		4 年 次				計
		30 未満	30-150 未満	150-300 未満	300 以上	
30 未満	501 (65)	33 (82)	72 (18)	11 (0)	2 (0)	408 (100)
30-150 未満	218 (28)	46 (29)	88 (55)	16 (10)	11 (7)	161 (100)
150-300 未満	27 (4)	0 (0)	7 (39)	4 (22)	7 (39)	18 (100)
300 以上	25 (4)	1 (10)	2 (18)	1 (9)	7 (63)	11 (100)
計	771 (100)	380 (64)	169 (28)	22 (4)	27 (5)	598 (100)

非介入群

登 録 時		4 年 次				計
		30 未満	30-150 未満	150-300 未満	300 以上	
30 未満	508 (68)	336 (83)	62 (15)	9 (2)	0 (0)	407 (100)
30-150 未満	194 (26)	47 (31)	71 (47)	23 (15)	10 (7)	151 (100)
150-300 未満	22 (3)	0 (0)	5 (33)	7 (47)	3 (20)	15 (100)
300 以上	20 (3)	0 (0)	0 (0)	1 (25)	3 (75)	4 (100)
計	744 (100)	383 (66)	138 (24)	40 (7)	16 (3)	577 (100)

表 2. 登録時における尿 Alb/Cr 比測定状況

	人数	(正,lowM,highM)
登録数	2547	
BUN, S-Cr欠測	339	
Bun \leq 30 and S-Cr \leq 1.1を満たさない者	57	
1型糖尿病および不明	25	
アルブミン・クレアチニン比: 2回とも欠測	167	
腎症追跡対象数	1959	
アルブミン・クレアチニン比の測定		
2回測定	1627	
1回測定	332	
降圧剤服用の有無		
降圧剤 (-) ACE阻害剤 (-)	1406	
降圧剤 (+) ACE阻害剤 (+)	220	
降圧剤 (+) ACE阻害剤以外 (+)	333	
降圧剤 (-) ACE阻害剤 (-)	1406	
アルブミン・クレアチニン比: 2回測定	1185	
尿たん白: 2回とも1or2	1078	
尿沈査: 4回 \times 1, 3回 \times 1と欠測(418, 76)	494	(382,105,7)
尿沈査: その他	584	(450,125,9)
尿たん白: その他	107	
アルブミン・クレアチニン比: 1回測定	221	
尿たん白: 2回とも4以外	219	(165,47,7)
降圧剤 (+) ACE阻害剤 (+)	220	
アルブミン・クレアチニン比: 2回測定	174	
尿たん白: 2回とも1or2	146	
尿沈査: 4回 \times 1, 3回 \times 1と欠測(48, 8)	56	(35,19,2)
尿沈査: その他	90	(53,32,5)
尿たん白: その他	30	
アルブミン・クレアチニン比: 1回測定	46	(24,16,6)
降圧剤 (+) ACE阻害剤以外 (+)	333	
アルブミン・クレアチニン比: 2回測定	268	
尿たん白: 2回とも1or2	230	
尿沈査: 4回 \times 1, 3回 \times 1と欠測(77, 22)	99	(61,37,1)
尿沈査: その他	131	(69,56,6)
尿たん白: その他	38	
アルブミン・クレアチニン比: 1回測定	65	(35,19,11)

糖尿病の治療に関する研究

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

山形大学医学部眼科 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4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おい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4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年間の経過観察での網膜症最重症度ステージは介入群701例のうちstage 0：416例、stage 1：209例、stage 2：37例、stage 3：11例、stage 4：16例、判例不能12例であった。非介入群692例のうちstage 0：435例、stage 1：199例、stage 2：34例、stage 3：7例、stage 4：8例、判例不能9であった。（表1）

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。4年間の経過観察（2000年度）でstage 0の割合は介入群で59.3%に減少し、非介入群では62.9%に減少した。またstage 1は介入群では登録時22.8%、4年後29.8%に増加していたが、一方非介入群では登録時21.0%、4年後28.8%に増加していた。stage 2-4は介入群では登録時6.4%、4年後9.1%に増加していたが、一方非介入群では登録時5.9%、4年後7.1%に増加していた。（表2）

一次予防検討群：介入群で登録時stage 0であった345例で進行しなかった例が279例（81%）、1年次（1997年度）に進行した例が31例（9%）、2年次（1998年度）に進行した例が17例（5%）、3年次（1999年度）に進行した例が18例（5%）であった。一方、非介入群で登録時stage 0であった345例で進行しなかった例が291例（84%）、1年次（1997年度）に進行した例が19例（6%）、2年次（1998年度）に進行した例が16例（5%）、3年次（1999年度）に進行した例が19例（6%）であった。この2群間での差はみられなかった。（表3）

二次介入検討群：介入群で登録時stage 1であった127例で進行しなかった例が122例（96%）、1年次（1997年度）に進行した例が1例（1%）、2年次（1998年度）に進行した例が2例（2%）、3年次（1999年度）に進行した例が2例（2%）であった。一方、非介入群で登録時stage 1であった129例で進行しなかった例が123例（95%）、1年次（1997年度）に進行した例が2例（2%）、2年次（1998年度）に進行した例が3例（2%）、3年次（1999年度）に進行した例が1例（1%）であった。この2群間での差はみられなかった。（表3）

今回の検討結果により、まだ介入群と非介入群での一次予防、二次介入の双方の検討で差はみられていない。

データシートによる網膜症重症度と提出された眼底写真による判定の一致度は登録時で78.3%、4年次で68.9%であった。今回とったデータシートによる判定の信頼性の高さを示している。

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. 4年次(4年間)の網膜症重症度分布観察結果

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完了した。2001年1月30日の時点で1886名のデータベース入力が完了した。このうち4年後の網膜症の

経過解析のデータは1393名であった。

(表2)

2. 網膜症重症度別分布の経時変化登録次(1996年)、1年次(1997年)、2年次(1998年)、3年次(1999年)、4年次(1999年)で網膜症の対象者の重症度分類別の分布の経時変化を表3に示す。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。4年間の経過観察(1999年)でstage 0の割合は介入群で59.3%に減少し、非介入群では62.9%に減少した。またstage 1は介入群では登録時22.8%、4年後29.8%に増加していたが、一方非介入群では登録時21.0%、4年後28.8%に増加していた。stage 2-4は介入群では登録時6.4%、4年後9.1%に増加していたが、一方非介入群では登録時5.9%、4年後7.1%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。(表3)

3. 網膜症重症度進行について

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345例で進行しなかった例が279例(81%)、1年次(1997年度)に進行した例が31例(9%)、2年次(1998年度)に進行した例が17例(5%)、3年次(1999年度)に進行した例が18例(5%)であった。一方、非介入群で登録時stage 0であった345例で進行しなかった例が291例(84%)、1年次(1997年度)に進行した例が19例(6%)、2年次(1998年度)に進行した例が16例(5%)、3年次(1999年度)

に進行した例が19例(6%)であった。この2群間での差はみられなかった。(表4)

二次介入検討群：介入群で登録時stage 1であった127例で進行しなかった例が122例(96%)、1年次(1997年度)に進行した例が1例(1%)、2年次(1998年度)に進行した例が2例(2%)、3年次(1999年度)に進行した例が2例(2%)であった。一方、非介入群で登録時stage 1であった129例で進行しなかった例が123例(95%)、1年次(1997年度)に進行した例が2例(2%)、2年次(1998年度)に進行した例が3例(2%)、3年次(1999年度)に進行した例が1例(1%)であった。この2群間での差はみられなかった。(表4)

4. 網膜症重症度判定について

データシートによる網膜症重症度と提出された眼底写真による判定の一致度は登録時で全体で78.3%、介入群で77.9%、非介入群で78.7%、4年次で全体で68.9%、介入群で68.1%、非介入群で69.7%であった。今回とったデータシートによる判定の信頼性の高さを示している。

D. 考察

今回の結果を検討して4年次(4年間の経過観察)における網膜症のステージごとの分布をみると介入群、非介入群で差は無かった。これまで登録時から4年次までの網膜症の重症度の分布の経時的変化を観察した。介入群、非介入群ともにstage 0が減少しstage 1, stage 2-4増加しつつある。現時点ではまだ介入群と非介入群で網膜症の重症度分布に有意な差はなかった。

今回の研究のプロトコールによる網膜症の発症、進行の定義としては一次予防群(Primary prevention)が観察開始時 ステ

ーシ0が2年連続してステージ1～4へ進行が確認された際、最初に進行が観察された時点、二次介入群(Secondary intervention)は観察開始時 ステージ1が2年連続してステージ3～4へ進行が確認された際、最初に進行が観察された時点としている。今回観察開始後1年次、2年次、3年次の進展率が計算された。一次予防、二次介入ともに介入群、非介入群で統計学的には差はなかった。このデータによると年間の網膜症の発症頻度は約5～6%づつ、軽症網膜症がさらに進展する頻度は1～2%づつであることがコホート調査で明らかになった。日本人での多数例におけるコホート調査で網膜症の発症進展率を検討した研究はなく、今後の研究の貴重な基礎データとなると考えられる。また、今後より長期に観察することにより介入群、非介入群で網膜症発症に差がみられるようになる可能性もある。ライフスタイルに対する介入の効果判定には今後の観察が必要である。

E. 結論

糖尿病網膜症の発症、進行に対する生活指導(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4年間経過観察した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検討した結果、進展率に差は見られなかった、網膜症発症進展率の日本人糖尿病患者での基礎データがえられた。軽症網膜症における生活指導(ライフスタイル介入)の網膜症進展阻止の効果は現時点では確認できず、今後の経過観察が必要である。

表1。網膜症重症度ステージ分類

各ステージの所見が一つでもあったら当該ステージに分類する。

重症度ステージ 眼底検査所見 蛍光眼底検査による所見

ステージ 0 網膜症の所見なし

ステージ 1 点状出血 (*)
斑状出血
硬性白斑

ステージ 2 軟性白斑 網膜毛細血管床閉塞領域(NP)が
眼底の2象限以内に分布 (**)

ステージ 3 IRMA (***) 網膜毛細血管床閉塞領域(NP)が
静脈変形 (****) 静脈変形 (****) 眼底の3象限以上に広がる (*)

ステージ 4 新生血管 新生血管
網膜前増殖組織
硝子体出血
網膜剥離

通常の眼底検査によりステージ2へと進行した際に蛍光眼底検査を施行することとする。

(*) : 毛細血管瘤 (microaneurysm) は眼底検査で検出するのは難しいので点状出血のみを基準とすることとする。

(**) : 視神経乳頭を中心に眼底を4象限にわけて、NPの分布している範囲を調べる。

(***) : 網膜内細小血管異常 (intraretinal microvascular abnormalities) 。

(****) : 静脈変形は静脈の径不同、ビーズ状変形(venous beading)、

ループ状変形 (venous loop)、二重化(duplication)など正常の所見から変形している状態をさす。

表2。4年次（4年間の経過観察）における網膜症重症度ステージ

群	stage0	stage1	stage2	stage3	stage4	判定不能	計
介入群	416(59.3)	209(29.8)	37(5.3)	11(1.6)	16(2.3)	12(1.7)	701
非介入群	435(62.9)	199(28.8)	34(4.9)	7(1.0)	8(1.2)	9(1.3)	692
合計	851	408	71	18	24	21	1393

例数（各群中での%）を示す

表3。網膜症経過観察対象者の登録時から4年間のstage比較。

介入群	糖尿病網膜症重症度					
	stage0	stage1	stage 2	stage 3	stage 4	判定不能
登録時	69%	23%	3.2%	0.8%	2.4%	1.2%
1年次	66%	26%	3.3%	0.3%	1.1%	2.9%
2年次	66%	28%	2.5%	1.3%	1.3%	0.7%
3年次	62%	28%	6.1%	1.2%	1.3%	1.7%
4年次	59%	30%	5.3%	1.6%	2.3%	1.7%

非介入群	糖尿病網膜症重症度					
	stage0	stage1	stage 2	stage 3	stage 4	判定不能
登録時	71%	21%	3.8%	1.0%	1.1%	2.0%
1年次	73%	22%	2.5%	0.7%	0.3%	1.9%
2年次	70%	26%	2.1%	1.1%	0.8%	0.8%
3年次	67%	26%	3.5%	1.6%	0.7%	1.7%
4年次	63%	29%	4.9%	1.0%	1.2%	1.3%

各群に属する各stageのなかでの%を示す。