

表1 受療行動別にみた1次予防群の網膜症罹患率

	A群	B群	C群	D群	E群	全体
1年目	2.7%	5.1%	9.0%*	5.6%	12.5%**	5.6%
2年目	5.8%	16.7%	9.1%	3.7%	16.0%	7.1%
3年目						6.3%
3年間平均	3.8%	8.8%	9.0%*	5.0%	13.7%**	6.1%
(n)	(340)	(57)	(144)	(303)	(73)	(949)

\* p < 0.05 vs A群、 \*\* p < 0.01 vs A群

表2 受療行動別にみた2次予防群の網膜症罹患率および改善率

	A群	B群	C群	D群	E群	全体平均
1年；罹患率	16.7%	50%	20.0%	12.1%	32.1%	22.3%
改善率	11.1%	0	20.0%	15.2%	3.6%	11.6%
2年；罹患率	0	30.3%	21.4%	15.8%	36.8%	19.7%
改善率	37.5%	0	29.2%	26.3%	10.5%	22.4%
2年間；罹患率	11.5%	57.1%	16.3%	13.5%	34.0%	21.3%
改善率	19.2%	0	24.5%	19.2%	6.4%	16.0%
(n)	(26)	(14)	(49)	(52)	(47)	(188)

表3 受療行動別にみた光凝固療法実施率

	A群	B群	C群	D群	E群	全体
1年目；	1.9%	1.8%	3.8%	1.1%	8.4%*	2.6%
(n)	(266)	(56)	(130)	(283)	(83)	(818)
2年目；	1.2%	3.4%	3.7%	2.3%	4.9%	2.6%
(n)	(170)	(29)	(108)	(177)	(61)	(545)

\* p < 0.05 vs A群

表4 受療行動別にみた1次予防群の腎症罹患率

	A群	B群	C群	D群	E群	全体
1年目	6.2%	3.8%	8.5%	12.0%*	8.3%	8.6%
2年目	8.6%	7.4%	9.5%	12.4%	13.6%	10.4%
2年間平均	7.1%	5.1%	8.9%	12.1%	10.6%	9.3%
(n)	(365)	(79)	(202)	(371)	(104)	(1121)

\* p<0.05 vs A群

表5 受療行動別にみた2次予防群の腎症罹患率

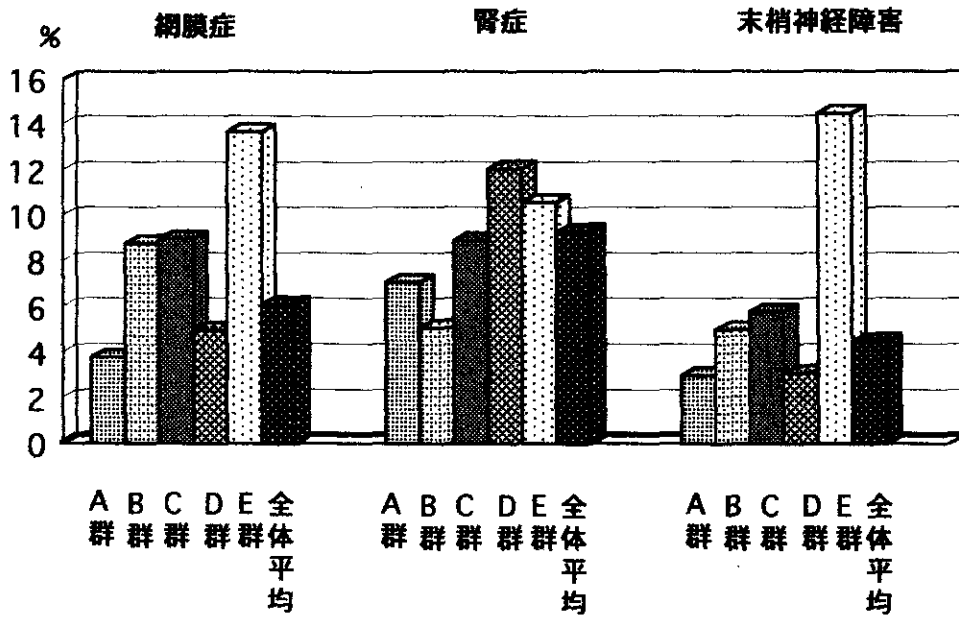
	A群	B群	C群	D群	E群	全体平均
1年；罹患率	4.4%	16.7%	20.8%	12.1%	21.4%	13.0%
改善率	31.1%	16.7%	12.5%	27.6%	21.4%	24.8%
2年目；罹患率	13.7%	0	16.7%	21.6%	21.1%	17.9%
改善率	24.1%	33.3%	33.3%	21.6%	15.8%	23.6%
全体；罹患率	9.5%	11.1%	19.0%	15.8%	25.0%	15.0%
改善率	33.3%	22.2%	21.4%	25.3%	22.5%	24.3%
(n)	(63)	(9)	(42)	(95)	(40)	(267)

表6 受療行動別にみた1次予防群の神経障害罹患率

	A群	B群	C群	D群	E群	全体
1年目	3.6%	5.3%	8.5%	1.3%	13.5%*	4.4%
2年目	2.1%	4.5%	2.6%	6.0%	16.1%**	4.7%
2年間平均	3.0%	5.0%	5.8%	3.1%	14.5%***	4.5%
(n)	(365)	(60)	(171)	(357)	(83)	(1040)

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

図1 1次予防群の細小血管合併症罹患率（2～3年平均）



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・三次予防に関する多施設前向き研究  
—治療開始後1～3年の大血管合併症発生率に関する検討—

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 成宮 学 国立西埼玉中央病院 医長  
大星隆司 国立大阪南病院内科 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  
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  
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 JDNR Group

研究要旨

本研究では未治療初診でJDNR Group 施設に来院した2型糖尿病患者の治療開始後1～3年目の大血管障害罹患率について検討した。

初診時HbA1c値6%以上または空腹時血糖値126 mg/dl以上の追跡対象者1498名中、1年目955名、2年目655名、3年目462名の大血管合併症の新規発生率（1次予防）を調査した。糖尿病発見契機と来院までの期間により、以下の5群に分類した；A群=健診にて発見され3年以内に受診した群（早期発見早期治療群）、B群=健診にて発見され4～9年に来院した群、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年以上経過して来院した群（放置群）。各群の大血管合併症発生との関係を検討した。

虚血性心疾患発生率は3年間全体で1.6%であった。狭心症が心筋梗塞より約3.1倍高頻度に発生していた。虚血性心疾患は男性に多かったが、特に心筋梗塞は1例を除いて全例男性であった。イベント発生時の平均年齢は狭心症64.3歳、心筋梗塞58.7歳、平均罹病期間は各々2.9年、5.1年であった。脳血管障害発生率は3年間で1.1%であった。男性が女性の1.8～1.5倍高頻度であった。脳梗塞、脳出血例の平均年齢は64.9歳、58歳であったが、罹病期間は前者6.3年で後者1.6年に比し有意に長かった。閉塞性動脈硬化症発生率は3年間で0.4%であった。男性が女性の1.7倍で平均年齢64歳、平均罹病期間8.6年であった。

糖尿病治療開始初期の虚血性心疾患、脳血管障害の新規発症率は各々1.6%、1.1%であった。男性に多く、糖尿病の罹病期間や受療行動の影響は明らかではなかったが、高血圧の関与が示唆された。

## A. 研究目的

糖尿病の二次・三次予防対策を探るために、糖尿病治療開始後の大血管障害の新規発症の実態を調査し、診断から治療導入までの患者の受療行動あるいは臨床像との関係について検討した。

## B. 研究方法

Japan Diabetes Network Research (JDNR) Group の国立病院療養所 29 施設に初診で来院した未治療 2 型糖尿病患者で初診時 HbA1c 値が 6.0% 以上または空腹時血糖値 126mg/dl 以上の 1653 名を追跡調査対象とした。急性期の脳血管障害、虚血性心疾患を合併する例、治療中または未治療の癌を合併する例、妊娠例は除外している。

1 年目の症例 955 名、2 年目 655 名、3 年目 462 名について、大血管合併症の新規出現（1 次予防）について調査した。なお、患者を糖尿病発見契機と受診契機、および治療開始までの経過年数により下記の 5 群に分け、受療行動による差を検討した。

- A 群：健診で発見され 3 年以内に受診（早期診断早期治療群）
- B 群：健診で発見され 4～9 年に受診
- C 群：自覚症状で発見され 9 年以内に受診
- D 群：他疾患を契機に発見され 9 年以内に受診
- E 群：発見契機にかかわらず 10 年以上経過後受診（放置群）

統計解析には解析ソフト SPSS (SPSS Inc, USA) を用い、平均値の差の検定には unpaired-t test を、群間の比率の差には  $\chi^2$  検定を用い、 $p < 0.05$  を有意差ありとした。

## C. 研究結果

### 1) 大血管合併症の罹患率（表 1）

虚血性心疾患は 1 年目 13 名（1.5%）、2 年目 9 名（1.6%）、3 年目 7 名（1.8%）で、3 年間で 1.6% であった。各年ともに狭心症

が心筋梗塞より高頻度に発生しており、3 年間平均で 3.1 倍であった。

脳血管障害は 1 年目 10 名（1.1%）、2 年目 4 名（0.7%）、3 年目 5 名（1.3%）で、3 年間で 1.1% であった。全体では脳梗塞が脳出血の 2.8 倍であった。

閉塞性動脈硬化症は 1 年目 3 名（0.3%）、2 年目 2 名（0.4%）、3 年目 3 名（0.8%）で、3 年間で 0.4% であった。

### 2) 大血管障害新規発症例の臨床像（表 2）

狭心症は男女比 1.8 で男性に多く、平均年齢は 64.3 歳であったが、心筋梗塞は 1 例を除いて全例男性で平均年齢が 58.7 歳と狭心症に比し若かった。両群の平均糖尿病罹病期間は各々 2.9 年、5.1 年であった。

脳梗塞は男女比 1.8 で男性に多く、脳出血全体数が少ないが、男女比 1.5 で脳血管障害は男性に多かった。平均年齢は脳梗塞 64.9 歳、脳出血 58 歳で梗塞例で高齢であった。罹病期間はそれぞれ 6.3 年、1.6 年であった。

閉塞性動脈硬化症は男女比 1.7 で男性に多く、平均年齢 64 歳、平均罹病期間 8.6 年であった。

すべての大血管障害新規発生を合わせて各群別に発生頻度をみると、A 群 2.8%、B 群 8.6%、C 群 5.4%、D 群 1.9%、E 群 2.6% で女性の多い D 群で低率であったものの、A、E 群の発生率に差がなく、B、C 群に高率の傾向がみられた。

## D. 考察

糖尿病発症後初めて治療を開始した後の 1～3 年目の大血管合併症の新規発症に関して調査した。3 年間でみると、虚血性心疾患、脳血管障害、閉塞性動脈硬化症の発症率はそれぞれ 1.6%、1.1%、0.4% であった。またいずれも男性に多く発生していた。

受療行動別の群に分けると、性の影響は伺われるが、糖尿病発症後の放置期間や推定罹病期間との関係は明らかでなかった。高血圧なし群に対して高血圧あり群では、虚血性心疾患 1.2% vs 2.4%、脳血管障害 0.7% vs 1.5%

と高血圧の影響が疑われた。閉塞性動脈硬化症については高血圧の有無別で発生率が0.6%vs0.7%であり、高血圧の影響は見られなかった。

今回は高脂血症、タバコの影響について、イベント数が少ない上にデータが不足していたため解析ができていない。今後データの収集に努めて、さらに検討する予定である。

#### E. 結論

糖尿病治療開始後初期の虚血性心疾患、脳血管障害の新規発症率は各々1.6%、1.1%であった。男性に多く、糖尿病の罹病期間や受療行動の影響は明らかでなかったが、高血圧の関与が示唆された。

表1 年度別大血管障害発症率

	1年目	2年目	3年目	計
虚血性心疾患 (AP/MI)	13名 (1.5%) (9名/4名)	9名 (1.6%) (7名/2名)	7名 (1.8%) (6名/1名)	29名 (1.6%) (22名/7名)
脳血管障害 (梗塞/出血)	10名 (1.1%) (6名/4名)	4名 (0.7%) (4名/0名)	5名 (1.3%) (4名/1名)	19名 (1.1%) (14名/5名)
閉塞性動脈硬化症	3名 (0.3%)	2名 (0.4%)	3名 (0.8%)	8名 (0.4%)

AP：狭心症      MI：心筋梗塞

表2 大血管障害新規発症例の臨床像

	人数	男/女	平均年齢 (歳)	平均罹病期間 (年)
狭心症	22名	14 / 8	64.3 ± 11.4	2.9 ± 3.5
心筋梗塞	7名	6 / 1	58.7 ± 7.6	5.1 ± 5.3
脳梗塞	14名	9 / 5	64.9 ± 7.0	6.3 ± 5.9*
脳出血	5名	3 / 2	58.0 ± 7.0	1.6 ± 0.9
閉塞性動脈硬化症	8名	5 / 3	64.0 ± 11	8.6 ± 8.1

\* p<0.02 脳梗塞 vs 脳出血

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・三次予防に関する多施設前向き研究  
一治療開始後1～3年の治療成績に関する検討一

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 大星隆司 国立大阪南病院内科 医長  
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  
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  
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 JDNR Group

研究要旨

本研究では未治療初診でJDNR Group 施設に来院した2型糖尿病患者の治療開始後1～3年目の治療内容と治療成績について検討した。

初診時HbA1c値6%以上または空腹時血糖値126 mg/dl以上の追跡対象者1498名中、1年目955名、2年目655名、3年目462名について検討した。糖尿病発見契機と来院までの期間により、以下の5群に分類し—A群=健診にて発見され3年以内で受診（早期発見早期治療群）、B群=健診にて発見され4～9年に来院した群、C群=自覚症状にて発見され9年以内に受診した群、D群=他疾患を契機に発見され9年以内受診、E群=発見契機に拘わらず10年以上して来院（放置群）—各群の治療結果と治療内容について検討した。

早期発見早期治療群では1年目には非薬物療法にて管理される割合が61.8%で、他群の50%以上が薬物治療を必要としたのと対照的であった。しかし、2年目からはこの群も薬物治療を必要とする割合が増え、E群以外とは差がなくなった。放置群のE群は1年目よりインスリン治療率が高率であり、ついで放置期間の長かったB群は3年目よりE群と同様の治療内容を示した。治療成績は各群とも良好で、HbA1c、体重、血圧、血清脂質は初診時より有意に改善され、その効果は3年間を通して維持された。

良好な血糖管理を得るためには早期発見早期治療群でも治療開始2年目より半数以上が薬物治療を必要とした。治療を継続している症例では受療行動に関係なく3年間を通して良好な管理が保たれており、糖尿病管理体制、登録された患者の治療へのコンプライアンスが良好であることが示唆された。

## A. 研究目的

糖尿病の二次・三次予防対策を探るために、糖尿病治療開始後の1～3年の治療の実態とその治療成績を調査し、診断から治療導入までの患者の受療行動との関係について検討した。

## B. 研究方法

Japan Diabetes Network Research (JDNR) Groupの国立病院療養所29施設に初診で来院した未治療2型糖尿病患者で初診時HbA1c値が6.0%以上または空腹時血糖値126mg/dl以上の1653名を追跡調査対象とした。急性期の脳血管障害、虚血性心疾患を合併する例、治療中または未治療の癌を合併する例、妊娠例は除外している。

1年目の症例955名、2年目655名、3年目462名について、各年度の治療内容と治療成績について調査した。なお、患者を糖尿病発見契機と受診契機、および治療開始までの経過年数により下記の5群に分け、受療行動による差を検討した。

A群：健診で発見され3年以内に受診  
(早期診断早期治療群)

B群：健診で発見され4～9年に受診

C群：自覚症状で発見され9年以内に受診

D群：他疾患を契機に発見され9年以内に受診

E群：発見契機にかかわらず10年以上経過後受診(放置群)

統計解析には解析ソフトSPSS(SPSS Inc, USA)を用い、平均値の差の検定にはunpaired-t testを、群間の比率の差には $\chi^2$ 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

## C. 研究結果

### 1) 各年度の受療行動別治療内容

1年目の治療内容を図1にまとめた。A群の61.8%は食事療法および運動療法のみで管理されており、これは他の群(30.4～

52.1%)に比し有意に高率であった。A群に比べB群は有意にSU薬治療率が高く、C群は有意にインスリン治療率が高く、E群は有意にインスリン治療率が高く、経口薬多剤併用率が低かった。B、E群はインスリンと経口薬の併用率が高い傾向は見られたが、有意ではなかった。SU薬以外の経口薬は群間で有意な差はなかった。

2年目の治療内容(図2)を見るとA群でも非薬物治療の割合は減り、E群とのみ有意差はあったものの、他群とは差がなかった。またE群がインスリン治療率、インスリンと経口薬併用、および多剤経口薬併用率でA群に比し有意に高率であった以外は各群間で治療内容に差はなかった。

3年目の治療内容(図3)はB、E群でA群に比し非薬物治療率が低く、インスリン治療率が高かったが他の群間では治療内容に差はなかった。

### 2) 治療成績(表1)

平均HbA1cは初診時8.9%に対し1年目6.6%と有意に低下し、2年目、3年目は6.7%、6.8%と徐々に上昇傾向はみられたが、初年度より有意に低値であった。

体重、BMIは3年間通して初診時より有意に減少していた。血圧、血清脂質ともに同様に初診時より有意に改善しており、3年間を通してその効果は持続していた。

### 3) 受療行動別にみた年度別治療成績

HbA1cの成績を表2にまとめた。3年間を通してD群がHbA1cが低く、B群が高い傾向にあった。1年目はB群がA群に比し有意に高値、2年目はD群がA、E群に比し有意に低値、3年目はD群がA群に比し有意に低値であった。3年間の傾向をみるとA、C群に上昇傾向がみられたが、他群は3年間同様の値を維持していた。

体重変化を表3に示す。1年目はどの群も体重は減少していた。B、E群は2年目、3年目になるにつれ体重の増加傾向がみられたが、C、D群は3年間を通して体重減少は



維持されていた。

#### D. 考察

2型糖尿病の治療開始後3年間の治療内容と治療成績を示した。早期発見早期治療(A)群は1年目は約62%が非薬物治療にて管理され、他群の60%以上が薬物治療を必要としたのと対照的であったが、2年目になるとA群も54%が薬物治療を必要とし他群と差がなくなった。3年目をみるとB群の非薬物治療群の比率が極端に低下していた。これはB群の症例数が少ないためと考えられ、他群は2年目とほぼ同様であった。放置群(E群)は治療開始早期よりインスリン治療およびSU薬とSU薬を含めた多剤併用療法が高率であるのが特徴的であり、治療開始の遅れたB群が3年目よりE群と同様の傾向がみられた。B群については症例数が少なく、今後症例数の増加を待って再度検討が必要であるが、治療開始が遅れると治療開始時より、強力な治療が必要となることをうかがわせる。健診によって発見されたA群と他疾患で見つかったいわゆる chance screening のD群は似た傾向であった。しかしD群でインスリン治療率が高く、SU薬以外の治療率が2.3年目のA群で高いといった傾向がみられ、両群の発症後の経過年の差とともに両群を構成する患者像の差(D群が高体重で女性が多い)がうかがわれた。

以上のように治療内容には群によりかなりの違いが見られたが治療成績は各群間にほとんど差はなく、血糖、血圧、脂質、体重いずれも良好に管理されていた。平均HbA1cは初診時8.9%に対し1年目6.6%と有意に低下し、2年目、3年目は6.7%、6.8%と徐々に上昇傾向はみられるものの微々たる変化で総じて3年間同様に良好に血糖管理されていた。C、D群は3年間を通してHbA1cは良い傾向にあった。特にD群は3年間6.5%に管理されており、高体重者が多かったこの群で体重減少が維持されていたことと関連があると思われた。A群のHbA1cは1年目6.6%、2年目6.8%、3年目7.0%と徐々に上

昇しており、3年目のHbA1cは治療開始の遅かったB、E群と同程度となっており、初診時に軽症であったことが必ずしもその後の管理が良いことにつながっていなかった。これらの群間では治療内容に違いがあり、おそらくA群の食事療法を中心とした治療では2~3年で血糖管理が難しくなると推測された。

本研究は通常の治療体制の中で行われている実態であり、この点でUKPDSの背景と似ていると思われるが、UKPDS<sup>1)</sup>では治療開始3年で強化療法群でもHbA1cはほぼ初診年のレベルにもどっており、体重は1年目より増加していることと比較すると、日本の糖尿病患者の治療に対するコンプライアンスの良さおよび管理体制の良さがうかがわれる。ただし、本研究の成績は通院を継続している患者での成績であって、脱落群の成績が抜けているというバイアスがあることは注意を要する。

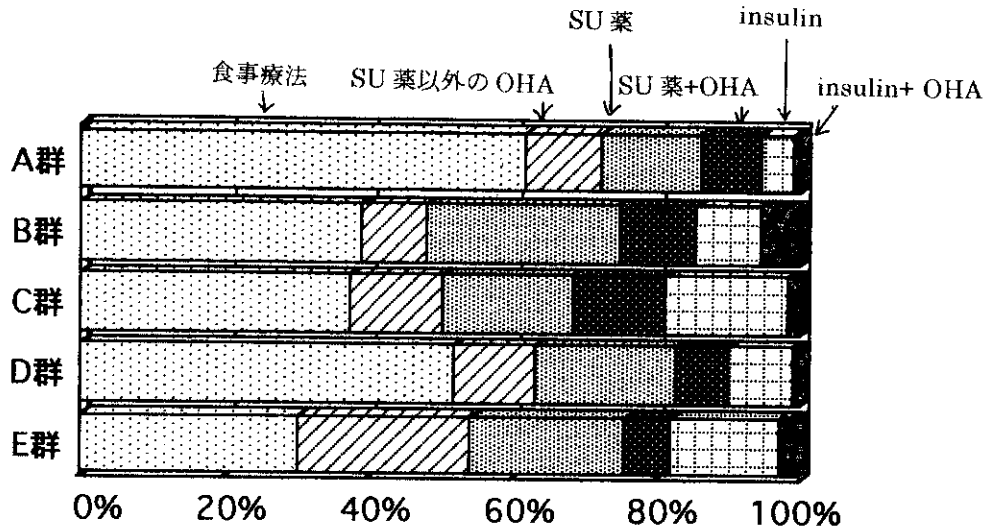
#### E. 結論

糖尿病治療開始後初期の治療内容と成績を示した。受療行動により治療内容に違いがあり、治療開始が遅い群では初期よりインスリンや多剤薬物併用療法が必要であった。また早期発見早期治療群でも2年目からは半数以上が薬物治療を必要とした。しかし、治療継続している症例では受療行動に関係なく3年間を通して治療成績は良好に保たれており、登録された患者の管理体制、治療へのコンプライアンスが良好であることが示唆された。

#### 文献

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

図1 受療行動群別にみた1年目の治療法



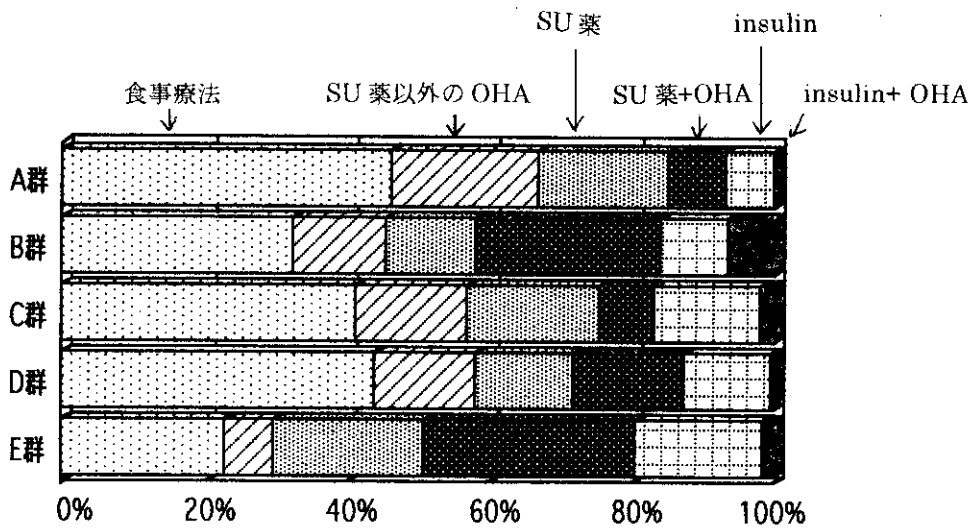
食事療法： A 群に対して、B 群  $p < 0.01$ 、C 群  $p < 0.001$ 、D 群  $p < 0.05$ 、E 群  $p < 0.001$

SU薬： A 群に対して、B 群  $p < 0.05$

SU薬+他のOHA： A 群に対して、E 群  $p < 0.01$

insulin： A 群に対して、C 群  $p < 0.001$ 、E 群  $p < 0.01$

図2 受療行動群別にみた2年目の治療法

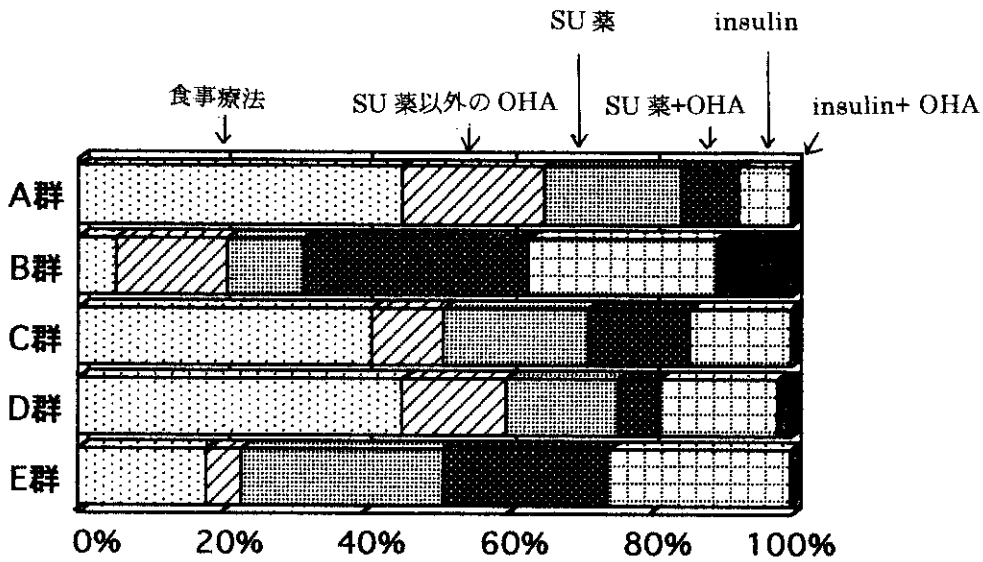


食事療法： A 群に対して、E 群  $p < 0.01$

SU薬+他のOHA： A 群に対して、E 群  $p < 0.05$

insulin： A 群に対して、E 群  $p < 0.05$

図3 受療行動群別にみた3年目の治療法



食事療法： A 群に対して、 B 群  $p < 0.01$ 、 E 群  $p < 0.01$

insulin： A 群に対して、 B 群  $p < 0.05$ 、 E 群  $p < 0.01$

表1 年度別血糖管理状況および治療成績

	初診時	1年目	2年目	3年目
人数	1653	955	655	462
HbA1c(%)	8.9 ± 2.4	6.6 ± 1.3***	6.7 ± 1.4***	6.8 ± 1.4***
体重 (Kg)	62.3 ± 12.3	60.9 ± 12.0**	60.7 ± 10.7**	60.1 ± 11.0***
BMI	24.1 ± 4.0	23.5 ± 3.6***	23.6 ± 3.4**	23.6 ± 3.5**
体重変化 (Kg)	—	-1.1 ± 4.8	-0.8 ± 5.2	-0.7 ± 5.0
収縮期血圧	133 ± 20	130 ± 17***	130 ± 17***	130 ± 16***
拡張期血圧	79 ± 12	77 ± 11***	76 ± 11***	76 ± 10***
T-Chol (mg/dl)	212.8 ± 48.5	202.2 ± 38.2***	200.8 ± 41.8***	202.3 ± 40.6***
中性脂肪(mg/dl)	166.7 ± 153.3	145.7 ± 97.2***	139.1 ± 99.9***	146.4 ± 103.6***
HDL-C (mg/dl)	51.4 ± 14.8	54.7 ± 16.5***	56.2 ± 20.1***	55.3 ± 15.5***

\*\*  $p < 0.01$  vs 初診時、 \*\*\*  $p < 0.001$  vs 初診時

表2 群別にみた年度別HbA1c (%) の変化

	1年目	2年目	3年目
A群	6.6 ± 1.1 (285)	6.8 ± 1.5 (171)	7.0 ± 1.4 (103)
B群	7.1 ± 1.7 (58) *	7.0 ± 1.7 (28)	7.1 ± 1.4 (19)
C群	6.5 ± 1.4 (145)	6.7 ± 6.5 (103)	6.9 ± 1.2 (67)
D群	6.5 ± 1.2 (300)	6.5 ± 1.1 (173) * !	6.6 ± 1.2 (137) *
E群	6.8 ± 1.2 (85)	6.9 ± 1.1 (57)	7.0 ± 1.8 (44)
全体	6.6 ± 1.3 (873)	6.7 ± 1.4 (532)	6.8 ± 1.4 (370)

数字はmean ± SD、()内は人数を示す

\* p<0.05 vs A群、 ! p<0.05 vs E群

表3 群別にみた年度別BMIおよび初診時からの体重変化

	1年目	2年目	3年目
A群 : BMI	23.7 ± 3.5 (269) ***	23.6 ± 3.3 (175) **	23.4 ± 3.2 (106)
体重変化	-1.0 ± 4.3	-1.0 ± 4.6	-0.6 ± 4.0
B群 : BMI	22.8 ± 2.5 (54) !	22.6 ± 2.5 (28) !!	23.7 ± 2.7 (19)
体重変化	-0.7 ± 3.9	0.2 ± 4.0	2.4 ± 4.7
C群 : BMI	23.4 ± 4.1 (125) *	23.5 ± 3.9 (96) *	23.3 ± 3.3 (64)
体重変化	-0.1 ± 6.1	-0.0 ± 6.5	-0.2 ± 5.9
D群 : BMI	23.8 ± 3.7 (279) ***	24.2 ± 3.5 (169) ***	24.2 ± 4.0 (137) **
体重変化	-2.0 ± 4.9	-1.8 ± 5.3	-2.1 ± 5.1
E群 : BMI	22.2 ± 2.8 (78)	22.2 ± 2.6 (57)	22.5 ± 2.8 (45)
体重変化	-0.5 ± 3.7	0.2 ± 3.9	1.6 ± 4.0

\* p<0.05、 \*\* p<0.01、 \*\*\* p<0.001 vs E群

! p<0.05、 !! p<0.01 vs D群

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現況

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（JDNR）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（血糖管理RCT）を実施している。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JDNR参加施設（JDNR 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。

2001年3月現在、53例〔男/女：32/21、登録時年齢：33-68歳、55.6 $\pm$ 8.2歳（平均 $\pm$ 標準偏差）〕が登録され、割り付け患者40例中、食事療法開始1ヶ月後に薬物治療を要する（FPGが200mg/dl以上の）患者は少なく（10%）、食事療法開始3ヶ月後に薬物治療を要する患者は37.5%であり、半数以上の患者は食事療法のみで血糖管理目標を達成していた。現在の割り付け状況より血糖管理RCT研究に必要な登録症例数は約1500例と推定される。必要症例数を登録し、追跡を完了するためには患者さんおよび医療者が互いにRCTのメリット〔Staged Diabetes Management（SDM）〕をよく認識することが先ず重要である。JDNRは国立病院・療養所臨床共同研究として継続される予定であり、血糖管理RCTは2型糖尿病の初期治療の標準化に役立つと考える。

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（JDNR）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2000年より無作為化比較対照試験（血糖管理RCT）を実施している。

B. 研究方法

JDNRに参加している20施設（JDNR Group）に未治療初診で来院した2型糖尿病患者（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(FPG)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( $\alpha$ -GI:最大量0.6mg分3食前)投与群と②メトフォルミン(BG: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(SU)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(Insulin)への切り替えを行う。一方、1ヶ月経過後もFPGが200mg/dl以上の場合は①SUまたは②Insulin治療に無作為に割り付ける。SU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 $\alpha$ -GIまたは②BG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(図1)を示す。

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(資料3)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(資料4)。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(資料5)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(資料6)。登録手順を(資料7)に示す。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。

本研究の推進のためにはJDNR 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、JDNR 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JDNR 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. 研究結果

2001年3月現在の血糖管理RCTの登録状況は、仮登録者68例中同意を得られた患者(本登録者)は53例〔男/女:32/21、登録時年齢:33-68歳、55.6 $\pm$ 8.2歳(平均 $\pm$ 標準偏差)]であった。血糖管理目標および治療法の割り付けの現状を表1にしめす。本登録者の中で治療法がまだ割り付け

されていない患者が13例あった。割り付け患者40例中食事療法開始1ヶ月後にFPGが200mg/dl以上であった患者は4例で、食事療法開始3ヶ月後に21例が血糖管理目標を達成していた。現在、薬物療法を開始している患者は $\alpha$ -GI 5例、BG 10例、SU 1例、Insulin 3例である。

#### D. 考察

血糖管理RCTは2000年度より登録が開始されたばかりであり、現状ではまだ十分な症例数は得られていない。2001年3月現在本登録され、割り付けられている未治療初診患者において食事療法開始1ヶ月後に薬物治療を要する(FPGが200mg/dl以上の)患者は少なく(10%)、食事療法開始3ヶ月後に薬物治療を要する患者は37.5%であり、半数以上の患者は食事療法のみで血糖管理目標を達成している。したがって、図1のフローチャートにしめす各割り付け群に推計学的に解析可能な症例を確保するためにはEnd Pointにおいて少なくとも1000例の症例の追跡が完了している必要がある。追跡途中で脱落を考慮すると1500例(20施設として各施設70-80例)程度の登録が必要であろう。

本研究の成果をあげるためにはいかにして目標症例数を登録できるか、いかにして脱落を少なくしてEnd Pointまで追跡できるかが必須条件である。RCTに参加することでどのようなメリットがあるであろうか。患者さんは、血糖管理目標および治療の手順があらかじめ呈示されるので、自分の病状の程度や治療の段階を把握でき、治療により積極的に参加でき、医療者は、たとえば主治医が変わったり、糖尿病非専門医が治療あたったりする場合でも、一貫した、標準化した治療を提供できる〔Staged Diabetes Management (SDM)〕。糖尿病のように長期間(一生涯)にわたる慢

性疾患の治療においてこれは重要な点である。患者さんも医療者もSDMをよく認識した上でRCTが始めるべきである。インフォームドコンセントに要する労力や患者登録の煩雑さやRCTのフローチャートに沿って治療を進める上での種々の問題点は患者さんや主治医をはじめとする医療チームの努力、JDNR Groupの各施設での工夫、JDNR Groupとネットワークセンターとの間での緊密な情報交換により克服できると考える。

JDNRは国立病院・療養所臨床共同研究として継続される予定であるが、国立病院・療養所のネットワークを利用すれば日本全国から偏りなく患者登録が可能であり、参加施設数がふえれば血糖管理RCTの1施設あたりの負担は多少軽減される。JDNR専門委員会において決定されたRCTの治療手順は現状のEvidenceをふまえた標準的な方法であり、未治療初診2型糖尿病患者の治療を開始する際のSDMとして利用可能であり、2型糖尿病の初期治療の標準化に役立つと考える。

#### E. 結論

2001年3月現在の割り付け状況より血糖管理RCT研究に必要な登録症例数は約1500例と推定される。本研究の成果をあげる(必要症例数を登録し、追跡を完了する)ためには患者さんおよび医療者が互いにRCTのメリット(SDM)をよく認識することが先ず重要である。JDNRは国立病院・療養所臨床共同研究として継続される予定であり、血糖管理RCTは2型糖尿病の初期治療の標準化に役立つと考える。

## 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つさいありません。

##### 【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つさいありません。

##### 【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 \_\_\_\_\_ )



### 資料3

## FAX 送信票

国立京都病院 登録センター 宛

FAX 075-645-4339

### 血糖管理 RCT 仮登録票

病院名			
主治医名		※主治医 ID 番号	
ID 番号		※患者登録番号(事務局用)	
患者氏名	(姓)	(名)	
性別	男	女	
生年月日	西暦	年	月 日
初診年月日	西暦	年	月 日
空腹時血糖値	mg/dl		
HbA1c 値	%		

※記入不要(事務局用)

仮登録に際して、下記のチェック項目を ご確認下さい。

年齢は 20～70 歳である。	はい	いいえ
網膜症は ないか、単純性網膜症である。	はい	いいえ
腎症は ないか、微量アルブミン尿である。	はい	いいえ
神経障害による自覚症状はない。	はい	いいえ
脳血管障害の急性期ではない。	はい	いいえ
虚血性心疾患の急性期ではない。	はい	いいえ
癌を合併していない。	はい	いいえ
肝硬変を合併していない。	はい	いいえ
現在(または近いうちに)妊娠していない。	はい	いいえ

## 資料4

### FAX 送信票

\_\_\_\_\_  
病院  
\_\_\_\_\_  
先生                      FAX \_\_\_\_\_

#### 血糖管理目標の割り付け結果 連絡

病院名	
主治医名	
ID 番号	
患者氏名	
血糖管理目標	< 6.5%                      < 7.5%
※患者登録番号 (事務局用)	

- ・ 食事療法、運動療法で1ヶ月経過観察して下さい。
- ・ 1ヶ月後、FPG $\geq$ 200mg/dlの時は、同意をとって直ちに治療割り付けのためのデータ票を登録センターに送って下さい。
- ・ 1ヶ月後 FPG<200mg/dl の時は、あと2ヶ月 経過観察して下さい。  
同意をとった上で この間に治療割り付けのためのデータ票を登録センターに送って下さい。
- ・ 同意がとれた時点で血糖管理 RCT 本登録票を管理センターに FAX して下さい。

年    月    日

登録管理センター