

20010571

厚生科学研究費補助金
21世紀型医療開拓推進研究事業

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)

平成13年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 山田 信博

平成14年 3月

目 次

序 文	1
I. 総括研究報告書	山田 信博 2
II. 分担研究報告書	
1. 大血管症に関する報告書	山田 信博 16 齋藤 康 山崎 義光 笈田 耕治 曾根 博仁
2. 糖尿病腎症の発症・進展に関する検討	藤田 芳邦 25 矢島 義忠
3. 網膜症経過観察プログラムについての報告書	山下 英俊 30
4. 統計・解析に関する報告書	大橋 靖雄 36 片桐あかね
5. 糖尿病性合併症(細小血管症・大血管症)に関する報告	小田原雅人 51
6. ヘモグロビン A1C の標準化について	佐藤 麻子 52
7. 介入の現状	石橋 俊 53
8. 介入者の教育研修	松岡 健平 56
9. 介入前後の栄養摂取状況の変化	井藤 英喜 57 吉村 幸雄 高橋 啓子
10. 運動療法	阿部 隆三 62 清野 弘明
11. 治療全般について	山崎 義光 63
12. JDCStudy の全般の問題点とその解決	笈田 耕治 64
13. JDCStudy の問題点とその解決	宮川潤一郎 66
14. JDCStudy の問題点とその解決	野田 光彦 68
15. 九州地区施設からの現状報告	豊永 哲至 69
III. 研究成果の刊行物に関する一覧表	70
IV. 研究成果の刊行物・別刷	71
V. 別 紙	
JDCStudy News letter (54~59 号)	

序文

わが国を始めとした先進国における糖尿病(DM)人口は増大の一途であり、血管合併症の増加も顕著である。40才以上の成人の13%が糖尿病の潜在人口と考えられ、約300万人は通院を必要としている。成人の失明や腎透析の原因の一位が糖尿病であり、虚血性心疾患や脳血管障害などの動脈硬化性疾患の半数以上に糖尿病をみとめており、糖尿病は日本人成人のQOLを決定する主要な要因となっている。血糖コントロールの重要性は、1型DMに対して行われたDCCTや2型DMに対して行われたUKPDSより明らかである。厳格な血糖コントロールこそ、糖尿病の合併症を予防し、抑制しうる。しかし、ライフスタイルの欧米化は、糖尿病を増加させ、血糖のコントロールをしばしば困難とし、細小血管症を増加させるのみならず、高脂血症や高血圧、肥満も増悪させて動脈硬化症などの合併症を増加させている。

何故コントロール不良の糖尿病が増加し、日本人成人の健康を障害する糖尿病の合併症の増加を抑制できないのであろうか。糖尿病診療で痛感することは、silent diseaseであるが故に、しばしば生活習慣の改善や診療の継続の困難なことであり、血管合併症の抑制が成功しているとはいえない現実である。

わが国の2型糖尿病の現状を把握し、糖尿病における細小血管合併症（網膜症、腎症、神経障害）の発症進展の抑制と糖尿病における動脈硬化性疾患発症の予防・進展の抑制を目指し、これら合併症の発症進展因子を究明する目的で平成7年より「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」（JDCS研究、Japan Diabetes Complication Study）が実施されている。本研究では患者教育を一つの介入項目として導入して、ライフスタイルを積極的に管理する群と通常の外来管理の群で、血管合併症の発症進展に如何に影響があったかが検討されている。JDCS研究は現在6年目を迎えており、すでに介入群における代謝改善効果を認めているのみならず、血管合併症発症についても、その発症及び進展因子が明確になることが期待されている。

今回、JDCS研究は21世紀型医療開拓推進研究事業における生活習慣病に関わる研究事業として推進されている。今後は、介入群ではより効果的な糖尿病管理を達成する為に、通院の頻度を増やすことや血糖自己測定を導入、血糖コントロール不良者の教育入院を推進していきたい。さらに、介入群における合併症に対する診療効果をより明確にするために、ライフスタイルへの介入のみならず、薬物療法も含めてより積極的に最近の進歩した治療法を導入し、内外で提案されている糖尿病患者診療のガイドラインにおける診療目標値への確実な達成を主目的としたい。

平成14年3月

班長 山田 信博

厚生科学研究費(21世紀型医療開拓推進研究事業)

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

(Japan Diabetes Complications Study; JDCS)

主任研究者 山田信博 (筑波大学臨床医学系)

分担研究者

齋藤康 (千葉大学)	小田原雅人 (虎の門病院)
井藤英喜 (東京都多摩老人医療センター)	豊永哲至 (熊本大学)
山下英俊 (山形大学)	佐藤麻子 (東京女子医科大学)
阿部隆三 (太田記念病院)	藤田芳邦 (北里大学)
大橋靖雄 (東京大学)	石橋俊 (自治医科大学)
松岡健平 (済生会糖尿病臨床研究センター)	宮川潤一郎 (大阪大学)
笈田耕治 (福井医科大学)	野田光彦 (朝日生命糖尿病研究所)
山崎義光 (大阪大学)	曾根博仁 (筑波大学)

(順不同)

協力研究者

旭川医科大学	伊藤博史	立川相互病院	宮川高一
朝日生命成人病研究所	菊池方利	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
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
太田西ノ内病院	清野弘明	東京大学大学院医学系研究科	門脇 孝
香川医科大学医学部	石田俊彦	東京大学医学部附属病院	大須賀淳一
九州大学大学院医学研究院	名和田新	東邦大学附属佐倉病院	白井厚治
京都府立医科大学医学部	中村直登	東北大学大学院医学系研究科	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	長崎大学医学部附属病院	川崎英二
公立昭和病院	貴田岡正史	名古屋大学医学部	中村二郎
国立大阪病院	東堂龍平	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	山根公則
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	横浜市立大学医学部	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

(五十音順)

研究要旨

本研究の目的は、糖尿病患者の生命予後と QOL を悪化させる血管合併症を抑制するための治療手段を確立するとともに、本邦における糖尿病患者の病態の特徴や、専門施設における糖尿病診療の現況を明らかにすることである。米国で行われた Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)では、1型糖尿病において厳格な血糖コントロールが細小血管合併症の抑制に有効であることが示された。2型糖尿病に関しては、本邦の Kumamoto Study が、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示した。一方、英国で行われた 2 型糖尿病を対象にした大規模介入試験である United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)では、網膜症や腎症の発症進展予防においては、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。しかし同時に UKPDS 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、電話等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、それによる合併症の低減化が可能かどうかを解析しようとするものである。平成 8 年 4 月より、全国 59 施設の約 2000 症例に介入を開始し、追跡中である。現在 5 年次が経過したが、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。肥満度 BMI に関しては UKPDS とは異なり、介入群・非介入群とも、登録時から現在までほとんど不変であった。毎年約 5%の登録患者に網膜症の発症が、約 1%に同症の進展がみられること、腎症の発症に血糖コントロールのほか収縮期血圧が強く関与していること、動脈硬化性合併症（虚血性心疾患及び脳血管障害）の発症は、非糖尿病者の約 3 倍に増加し、血糖コントロールのほか、血圧や LDL コレステロールが独立したリスクファクターであることなども明らかになった。

A 研究目的

現代の糖尿病診療の進歩にも関わらず、合併症で苦しむ糖尿病患者の増加が著しい。今後の糖尿病医療においては、これら合併症の発症・進展をいかに抑制するかということが重要である。合併症の現況を正確に把握し、その対策を講じるためには、

大規模な無作為割付け前向き試験が必須である。1型糖尿病を対象にした米国の DCCT、2型糖尿病を対象にした英国の UKPDS は、糖尿病診療における多くの重要なエビデンスを生み出し、糖尿病診療に多大な貢献をした。しかし、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たとともに、わが国の糖尿病患者の実態とは一部異なっており、その結果を、そのまま本邦の糖尿病診療に当てはめてよいのかという疑問は以前から指摘されていた。今回の JDCS で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 JDCS 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 5 年次、つまり平成 12 年度における成果を解析し、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した。

B 研究方法

昨年に引き続き患者介入を継続した。平成 8 年度に、5 人の保健婦を採用して糖尿病の療養指導を開始した。本年度より、茨城県つくば市の筑波大学臨床医学系内科および東京に新規に設置した糖尿病データセンターにおいて、データの収集・解析・事務にあたっている。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

改善を目指して積極的に介入する介入群と、通常の外来管理のみを継続する非介入群で、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。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図った。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 HbA1c6.0%以下、2.肥満の解消:BMI 22kg/m²以下、3.高脂血症の管理;コレステロール 220 mg/dl 未満、TG 150 mg/dl 未満、HDL コレステロール 40 mg/dl 以上、4.血圧の管理:140/85 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 mg/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)。(ハ)検査項目 1. HBA1c 値、血圧、体重は来院ごとに測定する。2. 75g OGTT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。各種データはコンピューターにインプットし、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

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。JDCS 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 年間が経過した。5 年次までの調査データについては平成 14 年 2 月 5 日現在で、1848 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送付、追加報告がなされている。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 103 名、2 年次が 26 例、3 年次が 22 例、4 年次が 9 例、5 年次が 21 例と、この規模の研究としてはきわめて少数に止まっている。介入群の HBA1c の平均値は 7.53%であり、登録時の 7.62%より有意に低下した。また非介入群では平均 7.69% (登録時 7.78%) であり、介入群で有意に低値を示した ($p=0.008$)。このほかの指標では、合併症に関するものを含めて、両群間に有意差を認めたものはない。全登録者において、肥満度 (BMI) がわずかながら登録時より有意に低下しており、これは欧米の調査結果ではみられず、本邦の糖尿病患者の特徴の一つと考えられる。網膜症に関し

ては、毎年、登録患者の 5-6%に発症が認められ、1-2%に進展が認められた。腎症の発症に血糖コントロールのほか収縮期血圧（100 mmHg 以下を 1 としたときの、160 mmHg 以上では、Odds 比 7.9）が強く関与していること、動脈硬化性合併症（虚血性心疾患及び脳血管障害）の発症は、非糖尿病患者の約 3 倍に増加し、血糖コントロールのほか、血圧や LDL コレステロールが独立したリスクファクターであることなどが示された。食物摂取状況調査の中間解析の結果としては、乳製品の摂取量が低下したことが明らかになった。また介入群で、スポーツによる身体活動度が、非介入群よりわずかに上昇していることも示された。本研究では、症例脱落を防ぎ、介入効果を標準化して効果を上げるために、本部より定期的に「JDCStudy News」を送付している。班員と班協力者が投稿しており、平成 14 年 1 月で第 58 号に至っている。

D.考察

このような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わたるものでは、主治医や患者の移動に伴う登録症例の脱落が起きやすいためその点には特に努力を要した。

「JDCStudy News」の定期的な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。全体の症例の5年間における解析で、糖尿病性網膜症の発症は年平均約 5-6%であり、軽症網膜症の悪化は年平均 1-2%であった。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、今後の貴重な基礎データとなると考えられる。糖尿病教育の介入効果については現時点ではまだ確認できず、今後さらに介入内容の強化を検討する必要がある。大血管症に関しては、加齢、高脂血症、内臓脂肪蓄積型の肥満、収縮期血圧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 6.1/1000 人/年、脳血管障害は 5.3/1000 人/年であった。虚血性心疾患発症がやや優位であったことは、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するものと思われた。なお 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に報告したが、その後の解析結果については、一昨年の米国糖尿病学会・日本内科学会、昨年の米国心臓学会において発表し、参会者の関心を集めた。

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 (JDCS) を進行させている。この度の 5 年目の追跡では、非介入群と介入群の間に、差は僅かながら、HbA1c 値の有意差を認めた。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有意差を認めなかったが、UKPDS の結果とは異なり、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。このことは両国の結果の大きな相違点であり、人種による糖尿病の病態の差、糖尿

病診療の質などが影響しているものと考えられ、今後の本邦の糖尿病診療の内容や進め方に大きく貢献するものと思われる。

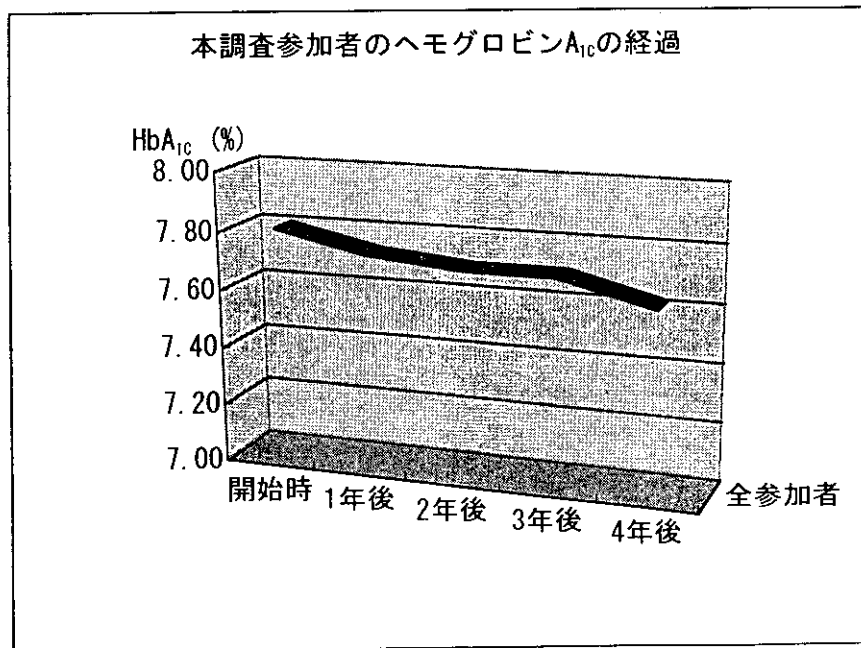
「糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する調査」 これまでに判明した結果についてのご報告

はじめに

これまで 5 年間、「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臨床調査」にご協力いただきましてありがとうございます。この調査は、あなたを含む全国 60 カ所の糖尿病専門病院に通院中の糖尿病患者さん 2000 人以上によって成り立っています。今後さらに継続される予定ですが、現在までの進行状況とこれまでに判明した中間結果の一部についてご報告申し上げます。

血糖コントロールやその他の指標の推移

重要な血糖コントロール状態については、参加者全員のヘモグロビン A_{1c}（ご存じかと思いますが、過去約 1 ヶ月間の血糖コントロールの平均を示す指標で、正常上限は 5.8%）の平均値の移り変わりを下図に示します。開始時 7.8%で、現在判明している最新データである 4 年後のデータで 7.6%とわずかながら改善しています。それぞれご自分のデータと比較してみてください。



諸外国でも類似の調査が行われておりますが、それらでは開始時からヘモグロビン A1c の増加（すなわちコントロールの悪化）がみられており、今回のように悪化しないどころか、少しずつではありますが改善しているという例はほとんどみられません。これは日本の糖尿病診療のレベルが、世界的にみてもきわめて高いことを示しておりますが、同時に参加された患者さんの努力の賜物であります。

糖尿病治療で最も重要な課題は、いかに合併症をおこさずにすむかということです。糖尿病患者さんは、そうでない人と比較して、脳卒中（脳梗塞）や心臓病（狭心症や心筋梗塞）になる危険が 2-4 倍高くなることが判明しました。この意味でも、糖尿病患者さんにとって、糖尿病のコントロールをよくすることは長生きの秘訣です。

「日本人の糖尿病」の特徴

下表に今回の参加者の 5 年前の平均データを、最近イギリスで行われた同種の調査の結果とともに示しました。これをみると、同じ糖尿病でも、人種によって病気の特徴が異なることが一目瞭然です。まず日本の糖尿病患者さんの平均 BMI（体重を身長²で割ったもので、肥満度の指標）は 23 でしたが、これは肥満の基準とされる 25 以下であり、イギリスの調査の 28 を大きく下回っております。したがって日本人の糖尿病患者さんは、平均的にはイギリスの患者さんと比べて、肥満が少ないという大きな特徴があることがわかりました。さらにイギリスの糖尿病の患者さんが、経過観察中にさらに体重が増えていってしまったのに対して、今回の調査で、日本の糖尿病患者さんは、開始後 4 年間まったく平均体重が増加していないことがわかりました。

	今回の調査結果	イギリスの結果
患者数	2205	3867
年齢（歳）	59.4	53.3
BMI (kg/m ²)	23.1	27.5
血圧 (mmHg)	132/77	135/82
空腹時血糖 (mg/dL)	158	144
ヘモグロビン A _{1c} (%)	7.7	7.1
総コレステロール (mg/dL)	201	209
中性脂肪 (mg/dL)	124	208
HDL コレステロール (mg/dL)	54.5	41.3

本調査のめざすもの

今までご説明したことは、みなさまのご協力によって得られた貴重なデータのごく一部です。本調査は継続中であり、多くの糖尿病専門医により、さまざまな角度から詳しい検討が重ねられています。今後、糖尿病患者さんの将来の診療に役立つ貴重な経験が積み重ねられるものと期待しています。今まで我が国ではこのような大規模調査はあまりみられず、外国での調査結果に基づいて診療が進められていました。もちろんそれでも大きな間違いはないものと思われませんが、上記の日本人とイギリス人の糖尿病患者さんの比較でもわかるとおり、外国のデータから導き出された結論が100%日本の患者さんにあてはまるかどうかは明らかではありません。したがって今後は、日本人の患者さんにとって最善な糖尿病診療方針は、日本人のデータに基づいて決めてゆかねばなりません。その意味でも、この調査によって次第に明らかになっていく結果に大きな期待が寄せられています。この貴重なデータを最大限に生かすためには、できるだけ多くの患者さんをできるだけ長期間観察していくことが必要です。今後とも引き続き本調査にご協力をお願い申し上げます。

(介入群)

「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臨床調査」への参加継続のお願い

はじめに

これまで5年余、「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臨床調査」にご協力いただきましてありがとうございました。当初6年間を予定しておりました本調査は、このたびさらに6年間（予定）延長されることになりました。この説明文書は、あなた自身の自由な意思にもとづいて、この臨床調査に継続して参加をお願いするためのものです。この臨床調査の目的や内容、その他の条件などについては、今までとまったく変わりませんが、もし不明な点があれば、この機会にご説明いたしますので、どんなことでも気軽にお尋ねください。もちろんその場合も、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. 臨床調査の目的および方法

ライフスタイルの改善は、糖尿病治療に非常に役立っております。そして、糖尿病治療で最も重要な課題は、いかに合併症をおこさずにすむかということです。本調査は、2型糖尿病と診断された患者さんを対象に、ライフスタイルの改善の合併症予防に対する効果について検討することを目的とした長期臨床調査です。本調査ではライフスタイルの改善の為に、定期的に専門の糖尿病指導者が、電話により相談指導を行い、主治医を補佐します。この臨床調査は当初6年の予定でしたが、その意義の重要性に鑑み、さらに6年間（予定）延長されることになりました。今後とも糖尿病の日常管理について教育・学習の機会を提供していきたいと考えています。電話による相談指導をはじめ、やり方は、今までとまったく同じです。来院時には、前回来院された以降の経過について報告していただくとともに、血液検査、尿検査、血圧測定等を行います。そしてもし、不測の症状があれば、その症状および日時についてもお渡しいたします糖尿病手帳に記録してください。これらの情報を来院時に担当の医師にお伝えください。

2. 予期される効果および安全性

ライフスタイルの改善と共に糖尿病のコントロールを改善し・糖尿病性合併症の発現を予防することが予測されます。

3. 臨床調査への参加に同意しない場合であっても不利益は受けないこと

この臨床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。

4. 臨床調査への参加に同意した場合でもいつでもこれを撤回できること

この臨床調査に参加されることに同意された後で辞退されることも自由です。遠慮なく申し出てください。その場合も今後の治療に差し支えることはありません。

5. その他、人権の保護に関する配慮

- 1) 臨床調査成績につい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。
- 2) 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しておこなわれます。したがって、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。あなたの担当の医師の名前および連絡先は下記の通りです。

病院

診療科

医師名

連絡先

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いただけるのであれば、別紙にご署名をお願い致します。

(非介入群)

「糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に
関する臨床調査」への参加継続のお願い

はじめに

これまで 5 年余、「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臨床調査」にご協力いただきましてありがとうございました。当初 6 年間で予定しておりました本調査は、このたびさらに 6 年間（予定）延長されることになりました。この説明文書は、あなた自身の自由な意思にもとづいて、この臨床調査に継続して参加をお願いするためのものです。この臨床調査の目的や内容、その他の条件などについては、今までとまったく変わりませんが、もし不明な点があれば、この機会にご説明いたしますので、どんなことでも気軽にお尋ねください。もちろんその場合も、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. 臨床調査の目的および方法

ライフスタイルの改善は、糖尿病治療に非常に役立っております。そして、糖尿病治療で最も重要な課題は、いかに合併症をおこさずにすむかということです。本調査は、2 型糖尿病と診断された患者さんを対象に、ライフスタイルの改善の合併症予防に対する効果について検討することを目的とした長期臨床調査です。この臨床調査は当初 6 年の予定でしたが、その意義の重要性に鑑み、さらに 6 年間（予定）延長されることになりました。今後ともやり方は、今までとまったく同じです。来院時には、前回来院された以降の経過について報告していただくとともに、血液検査、尿検査、血圧測定等を行います。そしてもし、不測の症状があれば、その症状および日時についてもお渡しいたします糖尿病手帳に記録してください。これらの情報を来院時に担当の医師にお伝えください。

2. 予期される効果および安全性

ライフスタイルの改善と共に糖尿病のコントロールを改善し・糖尿病性合併症の発現を予防することが予測されます。

3. 臨床調査への参加に同意しない場合であっても不利益は受けないこと

この臨床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。たとえば参加されなくとも、今後の治療に一切差し支えありません。

4. 臨床調査への参加に同意した場合でもいつでもこれを撤回できること

この臨床調査に参加されることに同意された後で辞退されることも自由です。遠慮なく申し出てください。その場合も今後の治療に差し支えることはありません。

5. その他、人権の保護に関する配慮

1) 臨床調査成績につい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。

2) 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。したがって、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。あなたの担当の医師の名前および連絡先は下記の通りです。

病院

診療科

医師名

連絡先

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いただけるのであれば、別紙にご署名をお願い致します。

調査継続参加についての同意書

平成 年 月 日

施設名:

担当医師名:

このたび私は、いままで参加していた「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臨床調査」について、その方法などを、担当医師より再度十分に説明を受け理解いたしました。さら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、自らの意思により本調査に今後とも継続して参加することを同意いたします。

本人氏名

住所

電話番号

患者本人に代わり、患者(氏名:本調査に参加することを同意いたします)。

代理人氏名

(本人との続柄)

厚生科学研究費補助金(21世紀型医療開拓推進研究事業)
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

山田信博(筑波大学) 齋藤康(千葉大学) 山崎義光(大阪大学)
笈田耕治(福井医科大学) 曾根博仁(筑波大学)

大血管症のエンドポイント

- 1) 3名の判定委員（山田信博、山崎義光、笈田耕治）により、エンドポイントの確定作業を行った。
- 2) 4年度までの虚血性心疾患及び脳血管障害のエンドポイントを84例を確定し、中間解析をおこなった。虚血性心疾患44例、6.1/1000人・年（男性8.0/1000人・年、3.8/1000人・年）、脳血管障害40例、5.3/1000人・年（男性5.5/1000人・年、女性 5.1/1000人・年）であった。
- 3) 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用いて、既知の危険因子に関して単相関（表1）、多変量解析を行った（表2-5）。

結果および考察：2001年、アメリカ心臓病学会での招待講演要旨

本シンポジウムでは最近の糖尿病における循環器疾患について東洋と西洋の立場から議論され、日本におけるライフスタイルの変化や糖尿病の発症頻度について報告した。その後、日本における糖尿病患者でははじめての大規模臨床調査の中間解析について発表し、日本人糖尿病における循環器疾患の現状やその管理について報告した。生活習慣や糖尿病の頻度に関して、歴史的見地を踏まえて述べるとともに、食事の急激な変化（脂肪摂取の7.5%→26.4%への増加、炭水化物の80.0%→57.6%への減少）や運動の減少が大きな意味を持つことを示した。40歳以上の成人の13%が糖尿病と診断されることを示した。

日本人の2型糖尿病における最初の大規模前向き研究であるJapan Diabetes Complications Studyが紹介された。既に診断された約2,000名の糖尿病患者が1996年4月より、介入群と非介入群に分けられて、登録されている。開始時の背景因子は両群間に有意差はないが、西側諸国と比較して平均のBMIは23.1と明らかに低値であった。虚血性心疾患と脳血管障害をエンドポイントとしたが、4年間で44名の虚血性心疾患と40名の脳血管障害を認めた。両者の発症頻度は非糖尿病の約3倍であり、明らかに糖尿病で高かった。虚血性心疾患では男女差を認めたが、脳血管障害には性差を認めなかった。また、虚血性心疾患の発症頻度は欧米の約1/3であり、脳血管障害は同等であった。さらに広島大学第2内科の研究を引用して、ハワイ在住の日系米人と白人との間では虚血性心疾患による死亡に差がないことを紹介し、遺伝的素因以上に環境要因が動脈硬化症の進展に大きく寄与することを示唆した。

4年間の心血管イベントの解析より、虚血性心疾患の発症にはLDLコレステロールとHbA1cが重要な危険因子であり、脳血管障害においては血圧と空腹時インスリン値が有

意な危険因子であることを示した。さらに本研究よりLDLは140mg/dl以下、理想的には100mg/dl以下にすべきこと、収縮期血圧は140mmHg以下に、理想的には130mmHg以下にすべきことを提案した。日本と欧米との生活習慣の違いに基づく日本の虚血性心疾患の低い発症率を強調して、糖尿病における動脈硬化予防の為には生活習慣の是正が極めて重要であると結論した。

Special Session VI; Joint AHA/APSC, Symposium-The Rising Tide of Diabetic CVD

Cardiovascular Complications of Diabetes Mellitus: East (Nov 13, 2001, Anaheim, California)

表 1

The Japan Diabetes Complications Study (JDCS)

Macroangiopathy Endpoints

- ◆ 84 patients during first 4 years (1996-1999)
- ◆ 44 CHDs 6.1 (m: 8.0, f: 3.8)
- ◆ Hisayama-Town Study(1988-1992)
- ◆ diabetic 5.0
- ◆ non-diabetic 1.6
- ◆ UKPDS (conv. / intensive) 17.4 / 14.7
- ◆ 40 Strokes 5.3 (m: 5.1, f: 5.5)
- ◆ Hisayama-Town Study(1988-1992)
- ◆ diabetic 6.5
- ◆ non-diabetic 1.9
- ◆ UKPDS (conv. / intensive) 5.6 / 5.0
- ◆ 1000 patients/yr

表 2

The Japan Diabetes Complications Study (JDCS)

Logistic Regression for CHD Risks

	all	male	female
LDL<100	1.000	1.000	1.000
LDL100-120	1.201	1.212	1.654
LDL120-140	1.581	1.812	2.097
LDL140-160	2.323	3.429*	1.026
LDL>160	3.104*	2.344	7.349
HbA1c<7.5	1.000	1.000	1.000
HbA1c7.5-8.5	0.927	0.946	1.231
HbA1c>8.5	1.477	1.381	2.686

Values were odds ratios, *p<0.05