

厚生労働科学研究費補助金

糖尿病戦略等研究事業

メタボリックシンドロームの動脈硬化症早期発見と
治療を目的とした網膜病変解析の有効性
に関する前向き調査

平成18年度 総括研究報告書

主任研究者 荒木 栄一

平成19(2007)年 3月

厚生労働科学研究費補助金

糖尿病戦略等研究事業

メタボリックシンドロームの動脈硬化症早期発見と治療を目的とした
網膜病変解析の有効性に関する前向き調査

平成 19 年度 総括研究報告書

主任研究者 荒木 栄一

平成 19 (2007) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

- メタボリックシンドロームの動脈硬化症早期発見と治療を目的とした
網膜病変解析の有効性に関する前向き調査----- 1
荒木栄一

II. 分担研究報告

1. メタボリックシンドロームによる眼合併症のスクリーニング及び危険因子
の解析ならびに動脈硬化が関与する網膜血管病変の解析----- 5
谷原秀信
2. メタボリックシンドロームの動脈硬化症早期発見と治療を目的とした
網膜病変解析の有効性に関する前向き調査----- 8
富永真琴
3. メタボリックシンドロームの動脈硬化症早期発見と治療を目的とした
網膜病変解析の有効性に関する前向き調査----- 11
山下英俊
4. メタボリックシンドロームの動脈硬化症早期発見と治療を目的とした
網膜病変解析の有効性に関する前向き調査----- 15
小堀祥三
5. メタボリックシンドロームの動脈硬化症早期発見と治療を目的とした
網膜病変解析の有効性に関する前向き調査----- 17
上田 厚

【I】 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（糖尿病戦略等研究事業）
総括研究報告書

メタボリックシンドロームの動脈硬化症早期発見と治療を目的とした
網膜病変解析の有効性に関する前向き調査

主任研究者 荒木 栄一 熊本大学大学院医学薬学部代謝内科学教授

研究要旨

内科，眼科で連携協力し，メタボリックシンドロームを背景とし，糖尿病を発症した患者における動脈硬化症の早期検出可能な検査システム構築を目的とする。本研究では肥満歴のある2型糖尿病を有し，さらに高血圧を有する患者を登録し，血圧や血糖値などの代謝因子を従来の基準より更に厳格にコントロールした介入の効果を3年間にわたり前向きに調査し，その動脈硬化症の発症・進展阻止に対する効果を判定する。

分担研究者

谷原秀信

熊本大学大学院医学薬学研究部視機能
病態学分野・教授

富永真琴

山形大学医学部医学科器官病態統御学
講座液性病態診断医学・教授

山下英俊

山形大学医学部医学科情報構造統御学
講座視覚病態学分野・教授

小堀祥三

国立病院機構熊本医療センター内科・
医長

上田 厚

熊本大学大学院医学薬学研究部環境保
健医学分野・教授

本研究の目的は，1)日本国民の主要な死因であり，健康寿命に大きな影響を及ぼす心筋梗塞や脳梗塞などの動脈硬化性疾患の早期発見を行うシステムを確立すること，更に2)動脈硬化の危険因子に対していかなる目標値を基に内科的介入を行うべきかを明らかにすることで，これらの疾患による社会損失を最小限に抑制することにある。長寿を実現した我が国にとって，単なる延命ではなく「健康で自立した長寿」を提供することは重要であり，生活習慣病の克服は不可避な厚生行政上の課題である。本研究計画は，早期発見と予防的治療（及び早期治療）の導入による医療コスト削減を目指し，医療経済面においても大きく貢献できるものと考えます。

まず，メタボリックシンドロームを背景

A. 研究目的

とし、糖尿病を発症した患者における心血管病変の早期発見・評価、及び疾患イベント発症の可能性のあるハイリスク者の早期検出に有益な、臨床上の危険指標を検証する。この際、非侵襲的で簡便な血管病変評価系として内科的な解析（頸動脈エコー、脈波伝播速度など）と共に、眼底画像解析（眼底写真、蛍光眼底造影、視神経乳頭形状解析、光学的干渉法による網膜断層図、血管壁の硬化性病変及び狭窄・不同などの評価、眼動脈血流と脈絡膜・視神経血液循環の評価）を行う。次に血圧及び血糖値などの代謝因子に対する介入を行い、その効果について前向きに判定する。この際、血液・尿の採取と上記指標の解析を行い、メタボリックシンドロームにおける厳格な血糖及び血圧管理の意義を明らかとする。さらに研究期間中に眼科手術を行った症例については、眼内試料（房水、硝子体、眼内増殖組織）を採取することが可能になるため、これらの眼内試料における危険指標を解析する。以上の研究を行い、メタボリックシンドロームにおける有効な診断や治療指針を確立すること、さらには動脈硬化症の発症進展に影響を与えうる危険因子の解明を行う。

B. 研究方法

(1) 対象患者：30歳以上70歳未満で、肥満歴のある（過去の最大BMIが25以上）2型糖尿病（糖尿病網膜症や腎症を有しない、あるいは単純～前増殖網膜症/早期腎症の

一方または両方を有し、HbA_{1c} 5.8%以上）を有し、さらに高血圧（収縮期血圧130mmHg以上または拡張期血圧85mmHg以上）を有する患者とする。除外項目としては、心筋梗塞・狭心症・脳卒中・閉塞性動脈硬化症(ASO)の既往があるか、これらを治療中の者、重篤な外傷や重症感染症を有する者、手術前後の者、重篤な肝障害(GOT and/or GPT>100U)、心不全を有する者、家族性高脂血症を有する者とする。

(2) メタボリックシンドロームの動脈硬化症抑制のための介入試験及び内科的手法による動脈硬化症の検討：

対象患者の基礎データを収集し、治療目標の点から、以下の4群に無作為割付する（各群50名、計200名）。

A 群：HbA_{1c} 5.8%未満かつ血圧120/80mmHg未満を治療目標とする群、

B 群：HbA_{1c} 5.8%未満かつ血圧130/80mmHgを治療目標とする群、

C 群：HbA_{1c} 5.8%以上6.5%未満かつ血圧120/80mmHg未満を治療目標とする群、

D 群：HbA_{1c} 5.8%以上6.5%未満かつ130/80mmHgを治療目標とする群

（脂質に関しては、いずれの群も中性脂肪150mg/dl未満、HDL-C 40mg/dl以上、LDL-C 120mg/dl未満を目標とする。）

それぞれの群において、糖尿病罹病期間を確認の上、定期的に体重、BMI、収縮期/拡張期血圧、脈拍、腹囲、血糖値、HbA_{1c}、中性脂肪、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、空腹時血漿インスリン、空

腹時 C ペプチド, hs-CRP, アディポネクチン, 尿中マイクロアルブミン, 尿中 8-OHdG, 心電図, ABI, 脈波伝播速度, 頸動脈肥厚度を測定することで, 動脈硬化性病変の発症進展について前向きに調査し, 発症進展に影響を与える危険因子を統計学的に検証する。主要評価項目として, 網膜病変の発症・進展状態, 頸動脈肥厚度, 脳・心血管系イベントの発症の有無, 副次評価項目として, 網膜症の発症・進展状態, 腎症の発症・進展状態, 神経障害の発症・進展状態とする。これらの評価項目に対して, 代謝因子への介入効果について 4 群間における検討を行う。

(3) 網膜病変解析による動脈硬化症の検討:

同様に眼疾患のステージ分類, 診断, 進行度の評価, 眼底写真撮影, 蛍光眼底造影 (網膜血管・脈絡膜血管), 視力, 静的視野計による閾値測定, 画像解析 (眼底写真, 蛍光眼底造影, 視神経乳頭形状解析, 光学的干渉法による網膜断層図, 血管壁の硬化性病変及び狭窄・不同などの評価系), 眼動脈血流と脈絡膜・視神経血液循環の評価を行う。

さらに, 網膜病変の進行度と(2)で求めた結果との関連を統計学的に処理して, 動脈硬化病変の早期検出を目的とした眼科的手法の確立を行う。

(4) 試験結果解析:

(2)及び(3)より得られた試験結果の解析により, メタボリックシンドロームにおける

厳格な血糖及び血圧管理の意義を明らかにし, 有効な診断方法や治療指針の確立, 動脈硬化症の発症進展に影響を与えうる危険因子の解明を行うとともに, 動脈硬化疾患ハイリスク者を効率的に同定できる費用対効果の高い検査システムを開発する。

C. 研究結果

本年度は, 本臨床試験を開始するにあたり, 以下の内容を実施した。

①平成 18 年 5 月, 分担研究者とのミーティングを開催し, 研究内容, 研究スケジュール, それぞれの役割分担の確認等を行った。

②平成 18 年 6 月, ミーティングでの協議内容を基に具体的な臨床試験実施計画書 (プロトコール) を作成した。

その結果, 本試験において, 肥満 (過去の BMI が 25 以上も含む) を有し, さらに高血圧 (収縮期血圧 130mmHg 以上または拡張期血圧 80mmHg 以上) を有する 2 型糖尿病 (糖尿病網膜症や腎症を有しない, あるいは単純～前増殖網膜症/早期腎症の一方または両方を有し, HbA_{1c} 5.8 %以上) 患者を対象に, 治療目標の点から以下の 4 群に分け行う多施設共同, オープンラベル, ランダム化並行群間比較試験を行うこととした。

A 群: HbA_{1c} 5.8 %未満かつ血圧 120/80 mmHg 未満を治療目標とする。

B 群: HbA_{1c} 5.8 %未満かつ血圧 130/80mmHg を治療目標とする。

C 群：HbA_{1c} 6.5 %未満かつ血圧 120/80 mmHg 未満を治療目標とする。

D群：HbA_{1c} 6.5 %未満かつ血圧130/80mmHg を治療目標とする。

脂質に関しては、いずれの群も中性脂肪 150mg/dl 未満, HDL-C 40mg/dl 以上, LDL-C 120mg/dl 未満を目標とする。(目標とする被験者数は, A, B, C, D 群, 各 50 名, 合計 200 名)

③平成 18 年 7 月, 試験実施施設における倫理委員会に対し, 倫理審査申請を行った。

④平成 18 年 10 月 13 日, 熊本大学医学部附属病院における倫理委員会において承認を得た。

⑤現在, 被験者の仮登録, 登録を行っており, 現時点における患者登録数は 9 名, 同意取得患者数は 7 名。

D. 考察・結論

本研究によって, メタボリックシンドロームを背景とし, 糖尿病を発症した患者において, 積極的な介入が必要な患者を効率的に選択する方法が開発される可能性があるものと考ええる。更に動脈硬化性疾患発症予防における厳格な血糖及び血圧管理の意義が明らかとなり, 内科的な治療介入の新たな指標を作成できる。このように, 心血管疾患発症のハイリスク者の効率的な同定と, 有効な治療指針に基づいた効率的な管理が可能となり, 将来的に本疾患による社会損失を最小限に抑制することが予想される。さらに早期発見と予防的治療(及び早

期治療)の導入による医療コスト削減を目指し, 医療経済面においても大きく貢献できるものと考ええる。

E. 健康危険情報
特になし

F. 研究発表
論文発表・学会発表

1. 荒木栄一. EBM に基づく糖尿病の治療. 第 34 回内科学の展望, 2006.11.19, 和歌山
2. 荒木栄一. プレメタボリックシンドロームを対象とした糖尿病の予防-田原坂スタディー. 第 43 回日本糖尿病学会近畿地方会, 2006.11.18, 京都
3. 西川武志, 勇聡, 荒木栄一. 食事・運動習慣改善指導プログラム(DERP)のメタボリックシンドローム(MS)発症阻止に関する前向き調査(田原坂スタディー). 第 49 回日本糖尿病学会総会, 2006.5.25, 東京

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
特許所得・実用新案登録・その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（糖尿病戦略等研究事業）

「メタボリックシンドロームの動脈硬化症早期発見と治療を目的とした網膜病変解析の有効性に関する前向き調査」

分担研究報告書

メタボリックシンドロームによる眼合併症のスクリーニング及び危険因子の解析ならびに動脈硬化が関与する網膜血管病変の解析

分担研究者 谷原秀信

熊本大学大学院医学薬学研究部・視機能病態学分野

研究要旨

メタボリックシンドロームにおける心血管疾患イベントの発症予防に関わる厳格な血糖、血圧管理の意義を検証することを目的に、本研究では、動脈硬化の初期病変を検出する簡便かつ非侵襲的かつ費用対効果の高い検査法を確立するとともに網膜症の発症、早期進行に関与する病態、ならびに眼底疾患における動脈硬化の影響を検討した。網膜症早期病変の解析においては、内科的診断基準を満たし、経過観察が可能な対象症例18例について眼底検査、眼底画像解析を行なった。18例中、17例では網膜症発症を認めず、1例に早期非増殖網膜症を認めた。さらに動脈硬化が関わる網膜症進展のメカニズムとして、手術摘出標本を病理学的に検討し、眼内新生血管に動脈硬化に観られる病理学的所見を得た。さらに実験的眼内新生血管モデルでは、HMG-CoA還元酵素阻害薬ピタバスタチン投与により新生血管発生の抑制効果が観察された。今後更に、メタボリックシンドロームが関わる眼底病変の解析を進める予定である。

A. 研究目的

メタボリックシンドロームにおける心血管疾患イベントの発症予防のためには、動脈硬化の初期病変を検出することが可能な簡便かつ非侵襲的な方法でかつ費用対効果の高い検査法を確立し、介入の必要な症例

に対して早期にかつ厳格に治療を開始する必要がある。眼底は非侵襲的に中枢神経組織内の血管病変を直接観察することが可能な場所であり、さらに眼底で観察できる網膜・視神経乳頭は、動脈硬化による合併症が惹起される部位でもある。古典的な分類

として広く知られる Scheie 分類や Keith-Wagner 分類は循環器系患者における眼底の網膜血管の性状と、高血圧や動脈硬化の症状度合や全身の内科的所見の相関関係を示したものであるが、動脈硬化性病変を極く初期から観察し、予後を予測した研究はない。動脈硬化が関わる眼血管病変を明らかにし、検査法の開発を行なうとともに、メタボリックシンドロームにおける新たな治療方針の確立を目指す。

B. 研究方法

メタボリックシンドロームを有し、内科的管理が可能な対象症例について、眼科一般検査、眼底検査、眼底撮影、眼底画像解析を行った。眼底撮影は眼底カメラ (VX-10、興和社)、画像ファイリングシステム (コーワVK-2、興和社) を用い、画角50°で、early treatment diabetic retinopathy study を基に9方向眼底撮影、日本糖尿病学会糖尿病判定基準に基づいた4方向眼底撮影、視神経乳頭立体撮影を行なった。糖尿病網膜症の判定は、糖尿病網膜症重症度国際分類により、行なった。黄斑部解析は光干渉法による網膜断層図 (Stratus OCT™、Zeiss社) を用いて、行なった。また、本臨床研究にあたり、動脈硬化が関与する網膜血管病変の病理学的メカニズムを検証するために、手術で摘出した網脈絡膜新生血管組織ならびに眼内血管新生実験モデルを用いて動脈硬化が関与する眼内血管病変について病理組織学的検討を行ない、解析を行なっ

た。

C. 研究結果

本年度、本研究で内科的基準を満たし、眼科受診となった症例は17名 (男性16名、女性1名、年齢47~67歳、平均57.5歳) であった。全ての症例 (17例34眼) で、本研究における眼科対象基準を満たし、その眼底評価を行なった。16例32眼では、網膜症なし。1例2眼で軽症非増殖糖尿病網膜症を認めた。1例1眼で網膜分枝静脈閉塞症を認めた。黄斑部網膜の断層像に異常を認めた症例はなかった。

手術摘出組織標本では新生血管膜内に多数のマクロファージ (KP-1陽性細胞) を認め、その一部に動脈硬化に重要とされる主要なスカベンジャー受容体のクラス A 受容体 (SR-A) 陽性細胞を認めた。また、実験動物を用いたレーザー誘発眼内新生血管モデル実験では、HMG-CoA還元酵素阻害薬ピタバスタチン投与によりCNV発生の抑制効果が観察された。

D. 考察

対象症例は1例を除き、網膜症を発症しておらず、今後、症例数の増加に伴い、本研究の前向き調査において、糖尿病網膜症の早期病変に関与する全身因子を明らかにすることが期待できると考えられた。また、病理学的解析により動脈硬化が眼内新生血管進展に寄与する可能性が示唆され、網膜症進展時における血管新生の発生機序に

も動脈硬化が関与していることが推測された。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

Sagara N, Kawaji T, Takano A, Inomata Y, Inatani M, Fukushima M, Tanihara H. Effect of pitavastatin on experimental choroidal neovascularization in rats. *Experimental Eye Research*. (*in press*)

2. 学会発表

鳥飼 慶, 伊藤康裕, 福島美紀子, 谷原秀信. 糖尿病黄斑浮腫に対するトリアムシノロンテノン嚢下注入の長期成績. 第45回網膜硝子体学会, 2006年12月2日, 東京.

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

なし

【II】分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（糖尿病等戦略研究事業）

分担研究報告書

メタボリックシンドロームの動脈硬化症早期発見と治療を目的とした網膜病変解析の有効性に関する前向き調査に関する研究

分担研究者 富永 真琴

山形大学医学部医学科器官病態統御学講座液性病態診断医学 教授

研究要旨 本研究は動脈硬化症抑止のための重要な研究で、現在進行中である。

A. 研究目的

2 型糖尿病を有するメタボリックシンドローム患者を対象としたランダム化比較試験を通して、網膜病変解析による動脈硬化症の早期検出の有用性を検証する。さらに高血糖、高血圧、高脂血症などの代謝異常を適切に管理することで、動脈硬化症の発症・進展阻止に優れることを検証する。

B. 研究方法

本研究の趣旨を理解し同意の得られた肥満（過去の BMI が 25 以上も含む）および高血圧を有する 2 型糖尿病（糖尿病網膜症/腎症を有しない、あるいは非増殖網膜症/早期腎症の一方または両方を有し、HbA_{1c} 5.8 % 以上）患者を対象に、治療目標の点から以下の 4 群に分け、多施設共同、オープンラベル、ランダム化並行群間比較試験を行う。

A 群：HbA_{1c} 5.8 %未満かつ血圧 120/80 mmHg 未満を治療目標とする。

B 群：HbA_{1c} 5.8 %未満かつ血圧 130/80 mmHg 未満を治療目標とする。

C 群：HbA_{1c} 6.5 %未満かつ血圧 120/80 mmHg 未満を治療目標とする。

D 群：HbA_{1c} 6.5 %未満かつ血圧 130/80 mmHg 未満を治療目標とする。

（脂質に関しては、いずれの群も中性脂肪 150mg/dl 未満，HDL-C 40mg/dl 以上，LDL-C 120mg/dl 未満を目標とする。）

（倫理面の配慮）

本試験は、ヘルシンキ宣言、「臨床研究に関する倫理指針」及びこれに関連する通知に従って実施する。

患者様本人に試験の内容を説明・理解確認の上、参加を打診し文書にて同意を得る。試験参加の可否はあくまでも自由意志によ

り決定され被験者の自主性が保証される。

個人情報登録時に発行する登録番号、生年月日、カルテ番号を使用し、第三者が通信内容を傍受した場合も直接被験者を識別できないように配慮する。医療機関、データセンター、研究事務局間の個人情報のやりとりは、紙、電子媒体のいかにかわらず、郵送または直接の手渡しを原則とする。暗号化等の適切なセキュリティを図ることなく個人情報を電子メールで送ることは禁止する。

本試験の成果は、被験者を特定できないようにしたうえで公表する。

C. 研究結果

2006年4月に研究プロトコルを作成し、5月にキックオフミーティング（東京）が開催された。研究プロトコルの詳細を決定した後、当施設においては、少しでも多くの患者様の協力が得られるように、本研究の趣旨に賛同し協力可能な近隣の各医療期間に研究協力を依頼した。2007年1月には当施設倫理審査委員会の承認を正式に取得した。その後、研究協力施設を一同に集め、本研究に関する説明会を開催した。その席上、活発な意見交換が交され、患者様の選定・同意取得および診療については各協力施設で行い、本研究に必要な動脈硬化症関連検査および眼科的検査については当施設で行うことを決定した。また、当施設で既に構築してある地域医療連携センターを通じて、患者様が円滑に受診・行動で

きるように配慮し、現在はその細部について調整中であり、間もなく調整も終了予定である。

D. 考察

患者様の選定・診療は各協力施設で行い、諸検査は当施設で行うという特異な形式である。このため、現在その調整に多少時間を要している。しかし、本研究は動脈硬化症抑止のための重要な研究である。患者様に快く研究に参加して頂くために格別の配慮をすることは当然であり、本研究を成し遂げるためにも極めて重要である。

E. 結論

本研究は、現在進行中である。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

分担研究報告書

メタボリックシンドロームの動脈硬化症早期発見と治療を目的とした
網膜病変解析の有効性に関する前向き調査

分担研究者 山下英俊
山形大学医学部視覚病態学教授

研究要旨

1.目的：網膜症検討プログラムの作成

メタボリックシンドロームでは動脈硬化症を早期に診断し，高血糖，高血圧，高脂血症などを適切に管理することで，心血管イベント発症を予防することが肝要である。本研究は内科医と眼科医の協力を基盤とし，メタボリックシンドロームにおいて網膜病変解析による動脈硬化症の早期検出の有用性を検証する。

本報告では網膜症経過観察プログラムを作成した経緯について報告する。

2. 方法および結果：

本研究目的のため、網膜症経過観察プロトコールについて検討した。このプロトコールで要求される要目としては（1）臨床現場で対応可能なシステムであること（2）エビデンスがあること（3）眼科医のみでなく内科医、患者さんにも容易に利用できるように簡便でわかりやすいことを考慮した。

エビデンス、参考として用いたのは

（1）糖尿病網膜症国際重症度分類：参考文献：Wilkinson CP et al: Proposed International clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema severity scales. Ophthalmology 110: 1677-1682,2003（2）日本における糖尿病血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究（JDCStudy）上記、国際重症度分類をもとにした網膜症の発症、進展の速度、そのリスクの因子の解析をおこなった。（3）日本糖尿病眼学会糖尿病網膜症判定基準作成小委員会（北野滋彦、安藤伸朗、佐藤幸裕、山下英俊、堀貞夫）：薬物治験などに関する糖尿病網膜症判定基準。日本の眼科 71: 155-162, 2000.であった。

3. 結論

糖尿病網膜症の発症、進行およびについて、各病院での各種臨床診断、眼底写真の判定によりおこなう体制を整備した。

A. 研究目的

メタボリックシンドロームでは動脈硬化症を早期に診断し、高血糖、高血圧、高脂血症などを適切に管理することで、心血管イベント発症を予防することが肝要である。本研究は内科医と眼科医の協力を基盤とし、メタボリックシンドロームにおいて網膜病変解析による動脈硬化症の早期検出の有用性を検証するプロジェクトである。さらに血圧や血糖値などの代謝因子を従来の基準より更に厳格に管理する意義を、内科眼科双方の評価法を用いて明らかとする。糖尿病はその合併症により生活の質(Quality of Life=QOL)に重要な影響がある。糖尿病微小血管合併症の一つである糖尿病網膜症(以下網膜症)の治療法としては、全身管理と眼科的治療法が現在施行されている。メタボリックシンドロームの管理にも共通する、全身管理としては血糖管理、血圧管理が重要である。眼科的治療法として網膜光凝固、硝子体手術、眼局所ステロイド薬投与などにより失明を防ぐ医療は大きな成果を挙げてきた。今後、視力予後をできるだけ高く保ち視覚領域でのQOL=quality of vision (QOV)を高く保つためには網膜症の発症、進行の予防が重要である。

本報告では網膜症経過観察プログラムを作成した経緯について報告する。

B 研究方法

1. 対象

30歳以上70歳未満で、肥満のある(過去のBMIが25以上も含む)2型糖尿病(糖尿病網膜症や腎症を有しない、あるいは非増殖網膜症/早期腎症の一方または両方を有し、HbA_{1c} 5.8%以上)を有し、さらに高血圧(収

縮期血圧130mmHg以上または拡張期血圧80mmHg以上)を有する患者とする。

2. 方法

本研究計画では、1)内科、眼科で連携協力し、メタボリックシンドロームにおける動脈硬化症の早期検出可能な検査システム構築を目指す。2)さらに本研究に対して同意を得られた患者を対象に、血圧や血糖値などの代謝因子を従来の基準より更に厳格にコントロールした介入の効果を3年間にわたり前向きに調査し、その動脈硬化症の発症・進展阻止に対する効果を判定する。3)また眼科手術が必要となった症例で採取された試料におけるサイトカイン濃度、酸化ストレスマーカー、糖化蛋白等の解析を行うことにより、眼科的視点において動脈硬化発症進展に影響を与える危険因子について検討する。

この研究目的のため、網膜症経過観察プロトコールについて検討した。このプロトコールで要求される要目としては：

(1) 臨床現場で対応可能なシステムであること。

(2) エビデンスがあること。

(3) 眼科医のみでなく内科医、患者さんにも容易に利用できるように簡便でわかりやすいこと。

以上があげられる。

エビデンスとして用いたのは

(1) 糖尿病網膜症国際重症度分類：アメリカ、ヨーロッパを中心として多くの疫学的な調査研究で使われてきた Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

(ETDRS) 分類がある。これは立体眼底写真を厳密に分析するもので、この分類をもとに多くのエビデンスが報告されており、

網膜症の客観的な再現性の高い評価法として機能してきている。

参考文献：Wilkinson CP et al: Proposed International clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema severity scales. Ophthalmology 110: 1677-1682,2003

(2) 日本における糖尿病血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究

(JDCStudy)

上記、国際重症度分類をもとにした網膜症の発症、進展の速度、そのリスクの因子の解析をおこなった。

C&D 研究結果および考察

眼科検診のプログラムを作成した。

(1) 網膜症重症度分類

糖尿病網膜症国際重症度分類に準拠した網膜症重症度をつぎのようした。

1. なし
2. 軽症非増殖
3. 中等症非増殖
4. 重症非増殖
5. 増殖
6. 不明

(2) 経過観察時期は

登録時、6ヶ月、12ヶ月、18ヶ月、24ヶ月。

(3) 初診時検査項目

1. 屈折検査
2. 眼圧
3. 視力検査
4. 前眼部診察
5. 散瞳
6. ハンフリー視野計による網膜感度測定
7. optical coherence tomography (OCT)

8. 眼底検査 (眼科チェックシート・眼科初診時調査票記入)

9. 次回の予約を取る (半年後)

10. 眼底写真撮影 (4方向) : 眼底写真撮影法については

日本糖尿病眼学会糖尿病網膜症判定基準作成小委員会 (北野滋彦、安藤伸朗、佐藤幸裕、山下英俊、堀貞夫) : 薬物治験などに関する糖尿病網膜症判定基準。日本の眼科 71: 155-162, 2000.

に準拠することとした。

11. PWV/頸部エコー

(4) 再診時 (半年毎)

1. 眼圧
2. 視力検査
3. 散瞳
4. PWV、頸部エコー
5. OCT
6. 眼底検査 (眼科再診時調査票記入)
8. 次回の予約を取る (半年後)
7. 眼底写真 (4方向)

(5) 網膜病変の発症・進展の定義

- a. 網膜症なしから軽症～中等度非増殖網膜症への進展
- b. 軽症～中等度非増殖網膜症から重症非増殖網膜症への進展
- c. 重症非増殖性網膜症から増殖網膜症への進展

のいずれかがおこったことを確認できたものとする。

上記のうち、a は JDCStudy の一次予防に相当するものとしてイベントの定義とした。b+c は JDCStudy の二次介入に相当するものである。前者は約4%、後者は1～2%と報告されている。今回は二次介入をさらに2つに分けて軽症～中等

度非増殖網膜症からの進展を2つのステップ（重症非増殖網膜症への進展、さらには重症非増殖性網膜症から増殖網膜症への進展）として分析できるように企画した。

d. 黄斑部網膜浮腫に対する血糖，血圧管理の効果を検討すべく，OCTにより網膜厚の変化の測定（網膜浮腫に対する効果），ハンフリー視野計による網膜中心部の感度の評価を行う。

e. 眼底写真による網膜動脈硬化症の所見（網膜動静脈交叉現象，網膜動脈の径不同，血管反射亢進等）と大血管症との関連について検討する。

E. 結論

糖尿病網膜症の発症、進行およびについて、各病院での各種臨床診断、眼底写真の判定によりおこなう体制を整備した。

G. 研究発表

1. 論文発表

（1）中野 早紀子、山本禎子、山下英俊
：増殖糖尿病網膜症手術後の良好な視力予後に関連する因子の検討。臨床眼科印刷中

。

メタボリックシンドロームの動脈硬化症早期発見と治療を目的とした
網膜病変解析の有効性に関する前向き調査

分担研究者 小堀祥三

国立病院機構熊本医療センター内科医長

研究要旨

メタボリックシンドロームにおける心血管病変の早期発見・評価および疾患イベント発症の可能性のあるハイリスク者の早期検出に有益な臨床上の危険指標を検証する。次に血圧及び血糖値などの代謝因子に対する介入を行い、その効果について前向きに判定する。この際、血液・尿の採取と上記指標の解析を行い、メタボリックシンドロームにおける厳格な血糖及び血圧管理の意義を明らかとする。

A. 研究目的

本研究の目的は、メタボリックシンドロームにおける心血管病変の早期発見・評価および疾患イベント発症の可能性のあるハイリスク者の早期検出に有益な臨床上の危険指標を検証する。この際、非侵襲的で簡便な血管病変評価系として内科的な解析（頸動脈エコー、脈波伝播速度など）と共に眼底画像解析（眼底写真、蛍光眼底造影、視神経乳頭形状解析、光学的干渉法による網膜断層図、血管壁の硬化性病変および狭窄・不同などの評価、眼動脈血流と脈絡膜・視神経血液循環の評価）を行う。次に血圧および血糖値などの代謝因子に対する介入を行い、その効果について前向きに判定し、メタボリックシンドロームにおける厳格な血糖及び血圧管理の意義を明らかとする。

B. 研究方法

対象患者：メタボリックシンドロームの基準を満たす30歳以上70歳未満で、肥満歴のある（過去の最大BMIが 25kg/m^2 以上）2型糖尿病（重度の細小血管および大血管合併症を除く）患者。対象患者をA群：HbA1c 5.8%未満

かつ血圧 120/80 mmHg 未満を治療目標とする群、B群：HbA1c 5.8%未満かつ血圧 130/80mmHg を治療目標とする群、C群：HbA1c 5.8%以上6.5%未満かつ血圧 120/80 mmHg 未満を治療目標とする群、D群：HbA1c 5.8%以上6.5%未満かつ 130/80mmHg を治療目標とする群の4群に分割し、これらが無作為割付する（各群50名、計200名）。種々のパラメーターを測定し、主要評価項目として、網膜病変の発症・進展状態、頸動脈肥厚度、脳・心血管系イベントの発症の有無、副次評価項目として、網膜症の発症・進展状態、腎症の発症・進展状態、神経障害の発症・進展状態とする。これらの評価項目に対して、代謝因子への介入効果について4群間における検討を行う。

（倫理面への配慮）

対象者の人権の擁護について一得られた成績に関しては、個々の症例で発表は行わず、単に統計上の数値として発表する。

C, D & E. 研究結果・考察・結論

現在対象患者登録中である。

F. 健康危険情報

本研究においては該当する健康危険情報は認めなかった。