

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
(H18-糖尿病等-一般-004)

平成 19 年度 総括研究報告書

主任研究者 荒木 栄一

平成 20(2008)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----- 11
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----- 15
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----- 18
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----- 23
豊永哲至
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----- 25
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

豊永哲至

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

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える。

まず、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心血管病変の早期発見・評価、及び疾患イベン

A. 研究目的

本研究の目的は、1)日本国民の主要な死

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

B-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。

B-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} 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} 6.5%未満かつ血圧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。

B-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。

B-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とし，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

C-1. 登録状況

本年度は，昨年度に引き続き，被験者の仮登録，登録を行った結果，平成 20 年 2 月時点における患者登録数は 40 名，仮登録患者数 3 名，同意取得患者数は 3 名であった。

A~D 群全体の登録時の主なデータ(mean ±SD)は以下の通りであった。

年齢	61.2 ± 5.8 歳
空腹時血糖値	128.5 ± 23.9 mg/dl
HbA1c	6.4 ± 0.5 %
収縮期血圧	135.1 ± 16.8 mmHg
拡張期血圧	79.8 ± 13.1 mmHg
LDL-C	115.4 ± 32.6 mg/dl
HDL-C	59.0 ± 17.0 mg/dl
TG	114.5 ± 13.2 mg/dl

C-2. 登録時における内科的所見

C-2-1. A 群(N=11)の内科的所見

空腹時血糖値	138.3 ± 26.4 mg/dl
HbA1c	6.3 ± 0.7 %
収縮期血圧	143.8 ± 19.2 mmHg
拡張期血圧	78.1 ± 18.2 mmHg
LDL-C	115.0 ± 13.2 mg/dl

HDL-C	63.4 ± 18.3 mg/dl
TG	97.3 ± 45.1 mg/dl
Max IMT	1.00 ± 0.50 mm
安静時 R-R CV	4.3 ± 1.9 %
ABI-Rt	1.1 ± 0.0
ABI-Lt	1.1 ± 0.0
PWV-Rt	1018.9 ± 832.3 cm/分
PWV-Lt	1015.2 ± 832.3 cm/分
Ccr	114.6 ± 56.9 cm/分
尿中アルブミン	50.1 ± 79.5 mg/gCr

C-2-2. B 群(N=2)の内科的所見

空腹時血糖値	137.5 ± 60.1 mg/dl
HbA1c	6.4 ± 0.8 %
収縮期血圧	137.5 ± 60.1 mmHg
拡張期血圧	83.5 ± 14.8 mmHg
LDL-C	142.0 ± 1.4 mg/dl
HDL-C	58.0 ± 8.5 mg/dl
TG	81.5 ± 26.2 mg/dl
Max IMT	0.90 ± 0.10 mm
安静時 R-R CV	2.6 ± 0.2 %
ABI-Rt	1.2 ± 0.0
ABI-Lt	1.1 ± 0.1
PWV-Rt	992.3 ± 1379.9 cm/分
PWV-Lt	965.8 ± 1342.4 cm/分
Ccr	120.9 cm/分
尿中アルブミン	15.8 ± 11.6 mg/gCr

C-2-3. C 群(N=9)の内科的所見

空腹時血糖値	125.7 ± 20.2 mg/dl
HbA1c	6.5 ± 0.4 %
収縮期血圧	135.2 ± 16.2 mmHg

拡張期血圧	80.8 ± 12.2 mmHg
LDL-C	100.1 ± 39.5 mg/dl
HDL-C	51.2 ± 12.3 mg/dl
TG	138.1 ± 68.2 mg/dl
Max IMT	1.00 ± 0.40 mm
安静時 R-R CV	3.1 ± 1.3 %
ABI-Rt	1.1 ± 0.1
ABI-Lt	1.1 ± 0.1
PWV-Rt	1262.2 ± 722.4 cm/分
PWV-Lt	1266.7 ± 724.3 cm/分
Ccr	91.3 ± 17.9 cm/分
尿中アルブミン	54.5 ± 62.4 mg/gCr

C-2-4. D 群(N=8)の内科的所見

空腹時血糖値	118.4 ± 11.8 mg/dl
HbA1c	6.2 ± 0.4 %
収縮期血圧	125.3 ± 11.8 mmHg
拡張期血圧	79.4 ± 9.3 mmHg
LDL-C	127.9 ± 37.1 mg/dl
HDL-C	64.1 ± 21.1 mg/dl
TG	113.1 ± 78.7 mg/dl
Max IMT	1.40 ± 0.40 mm
安静時 R-R CV	2.9 ± 0.9 %
ABI-Rt	1.1 ± 0.1
ABI-Lt	1.1 ± 0.1
PWV-Rt	1362.5 ± 670.0 cm/分
PWV-Lt	1362.4 ± 671.9 cm/分
Ccr	124.6 ± 45.8 cm/分
尿中アルブミン	14.0 ± 6.5 mg/gCr

登録時の内科的な検査値において、各群間における有意差は認めなかった。

C-3. 登録時における眼科的所見

28例 56眼を対象に眼科的検査を実施した結果、登録時において、糖尿病関連の変化、動脈硬化関連の変化、黄斑浮腫をそれぞれ13例、13例、1例に認めた。

糖尿病関連の所見の内訳は、糖尿病網膜症（何れも軽症非増殖）4例 8眼、静脈ビーズ状変化6例 11眼、視神経乳頭異常5例 10眼、緑内障疑い1例 2眼、視野異常1例 2眼であった。

動脈硬化関連の所見の内訳は、白鞘化1例 1眼、動静脈交叉部異常6例 12眼、反射亢進7例 14眼、びまん性狭窄3例 6眼であった。

C-4. 主要データの推移

C-4-1. 空腹時血糖値 (mg/dl)

各群ともに、登録時と追跡6ヶ月時において有意差を認めなかったものの、A、B及びD群において改善傾向を認めた。また各群間における有意差を認めなかった(図1)。

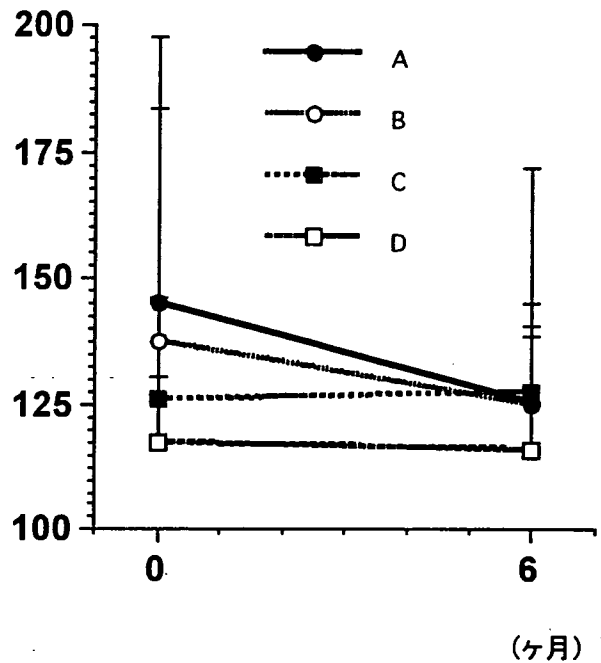


図1. 空腹時血糖値の推移 (mg/dl)

C-4-2. HbA1c (%)

各群ともに、登録時と追跡6ヶ月時において有意差を認めなかったものの、各群ともに改善傾向を認めた。また各群間における有意差を認めなかった (図2)。

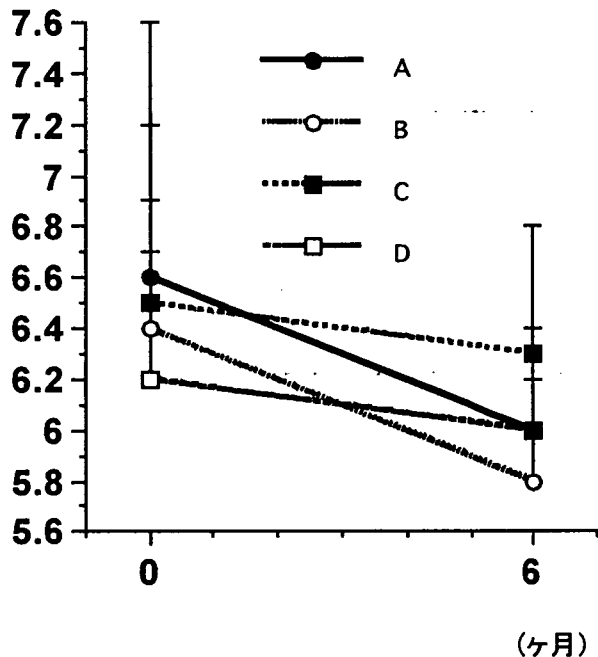


図2. HbA1cの推移 (%)

C-4-3. 収縮期・拡張期血圧 (mmHg)

B群の収縮期血圧($134.0 \pm 17.0 \rightarrow 139.5 \pm 7.8$), A群の拡張期血圧($76.0 \pm 24.9 \rightarrow 82.0 \pm 11.8$)において、登録時に比し、追跡6ヶ月時に軽度上昇傾向をみとめたものの、各群ともに有意な上昇を認めなかった。また各群間における有意差を認めなかった (図3)。

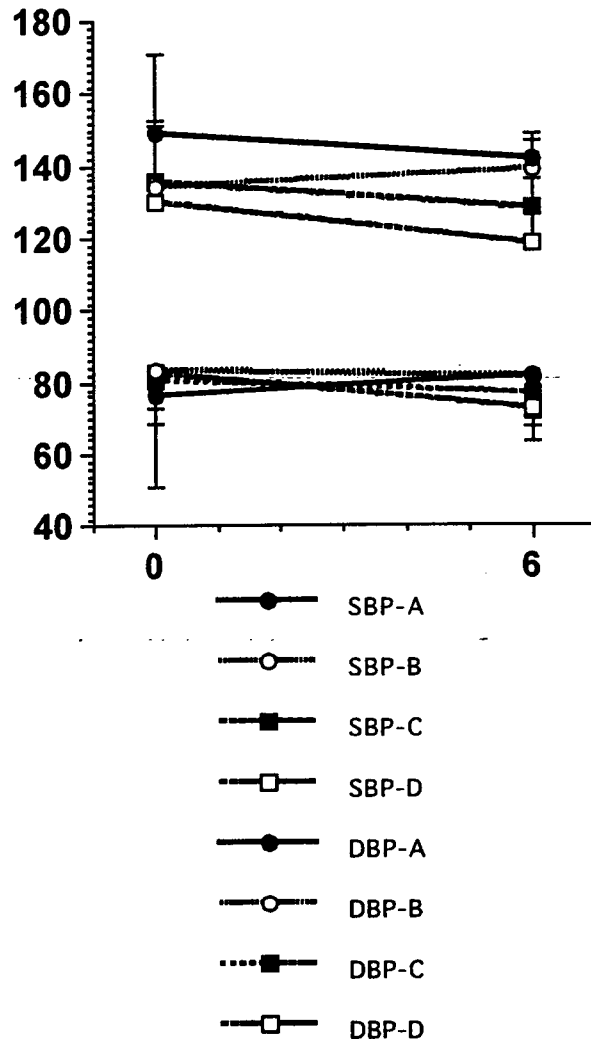


図3. 収縮期・拡張期血圧の推移 (mmHg)

C-4-4. LDL-C (mg/dl)

A, C群において、登録時に比し、追跡6ヶ月時に上昇傾向をみとめたものの(A: $120.0 \pm 9.8 \rightarrow 130.3 \pm 10.8$, C: $100.1 \pm 39.5 \rightarrow 102.6 \pm 32.9$), 各群ともに有意な上昇を認めなかった。また各群間における有意差を認めなかった (図4)。

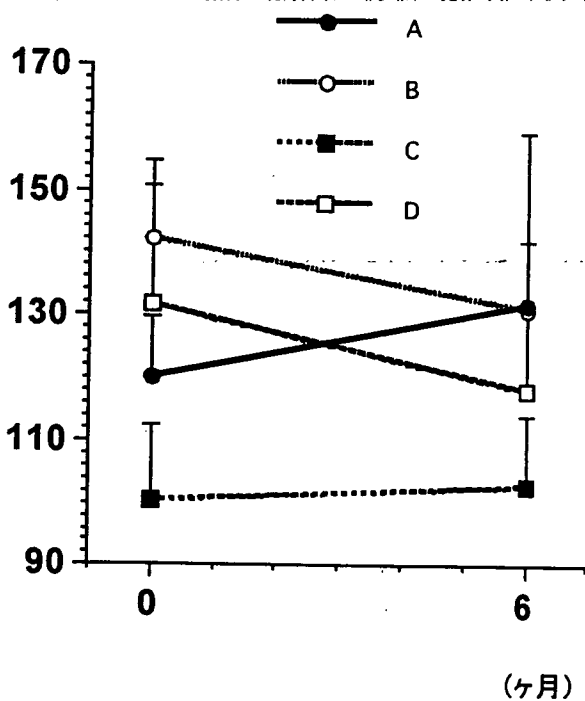


図4. LDL-Cの推移 (mg/dl)

C-4-5. HDL-C (mg/dl)

A, D群において、登録時に比し、追跡6ヶ月時に低下傾向をみとめたものの(A: $56.5 \pm 16.1 \rightarrow 53.5 \pm 10.1$, D: $69.3 \pm 23.0 \rightarrow 64.8 \pm 23.8$), 各群ともに有意な低下を認めず、治療目標を達成できた。また各群間における有意差を認めなかった (図5)。

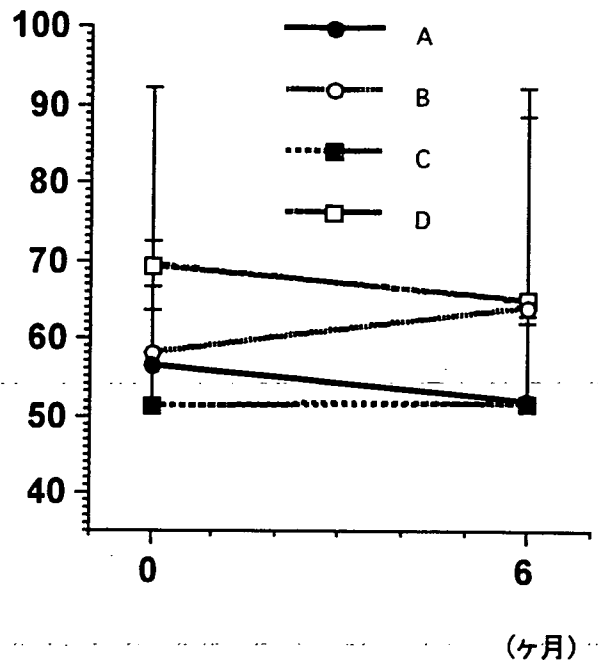


図5. HDL-Cの推移 (mg/dl)

C-4-6. TG (mg/dl)

D 群において、登録時に比し、追跡 6 ヶ月時において上昇傾向をみとめたものの (D: $120.3 \pm 104.3 \rightarrow 167.5 \pm 176.0$), 各群ともに有意な上昇を認めず, A, B, C 群において治療目標を達成できた (A: 96.0 ± 24.9 , B: 84.0 ± 29.7 , C: 122.4 ± 78.0). また各群間における有意差を認めなかった (図 6).

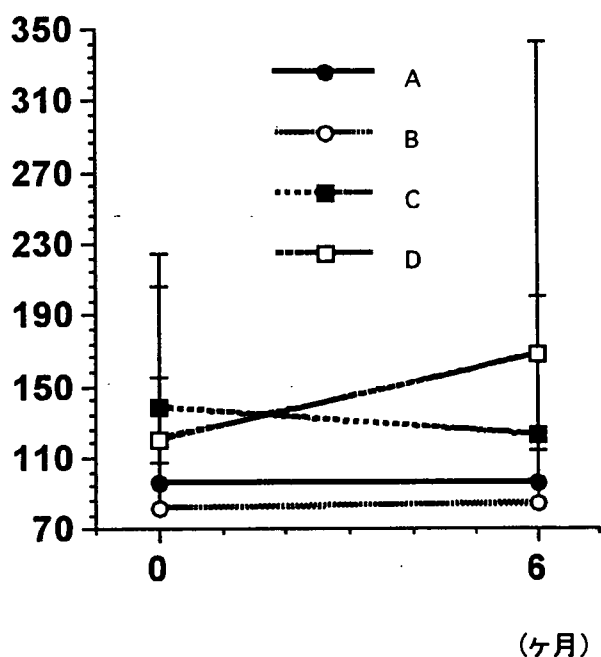


図 6. TG の推移 (mg/dl)

C-5. 追跡 6 ヶ月時における評価項目の状況

C-5-1. 主要評価項目

a) 網膜病変の発症・進展状況：新たな網膜症の発症については認めなかった。網膜症進行については C 群において 1 例 2 眼を認めたが、残りの 3 例 6 眼については、進行を認めなかった。

b) 頸動脈肥厚度：各群ともに、登録時と追

跡 6 ヶ月時において有意差を認めなかったものの、各群ともに改善傾向を認めた。また各群間における有意差を認めなかった (図 7)。

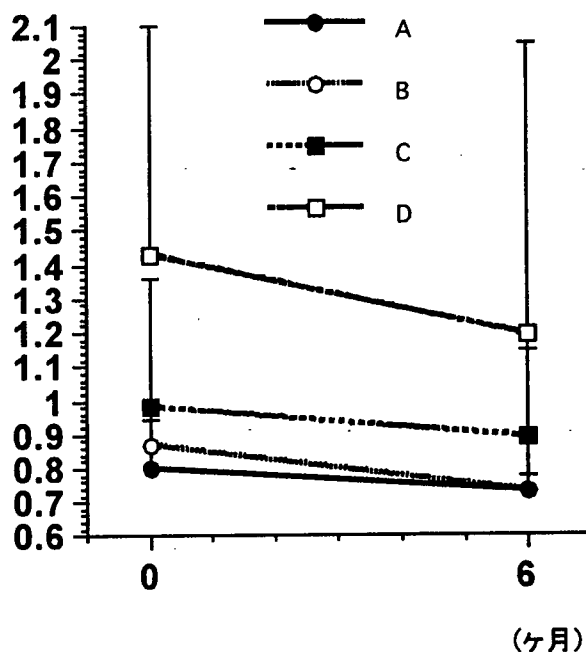


図 7. 頸動脈肥厚度の推移 (mm)

c) 脳・心血管系イベントの発症の有無：いずれも認めなかった。

C-5-2. 副次評価項目

a) 腎症の発症・進展：尿中アルブミン排泄量 (mg/gCr) に関しては、各群ともに登録時と追跡6ヶ月時において有意差を認めなかったものの、各群ともに低下傾向を認めた。また各群間における有意差を認めなかった (図8)。

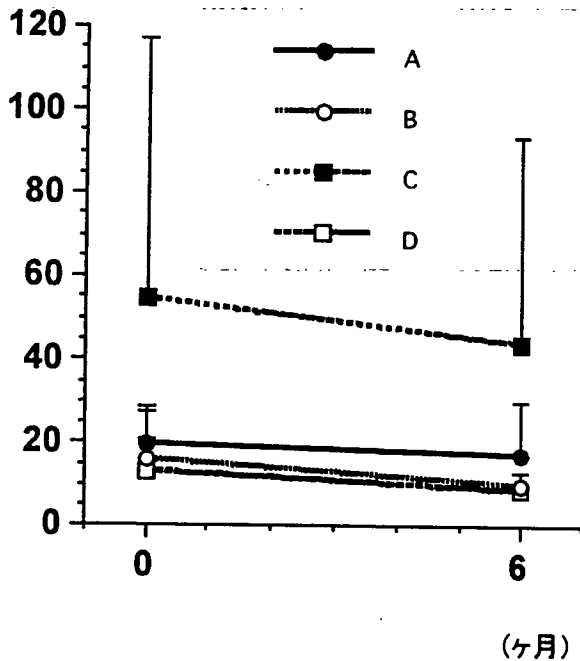


図8. 尿中アルブミン排泄量の推移 (mg/gCr)

b) 神経障害の発症・進展：安静時 R-R 間隔 CV 値 (%) に関しては、A, B, C 群において、登録時に比し、追跡6ヶ月時において低下傾向をみとめたものの、各群ともに有意な低下を認めなかった。また各群間における有意差を認めなかった (図9)。

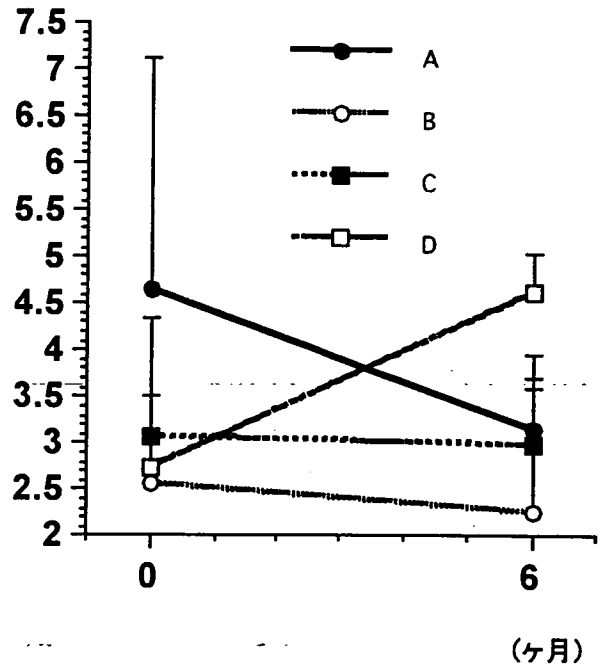


図9. 安静時 R-R 間隔 CV 値の推移 (%)

D. 考察・結論

今後の課題及び計画としては、①回収されたデータを試験担当医師にフィードバックすることにより、介入を強化し、各群の治療目標を達成する、②詳細な眼科的解析結果と動脈硬化に関する内科的データの照合を行い、統計学的解析にて、網膜病変解析による動脈硬化症早期発見の手法を構築する、③高血糖、高血圧、高脂血症を適切に管理することで、動脈硬化症の発症・進展阻止に優れるかを短期、中～長期的に検証する、④登録症例の増加、が考えられた。

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、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られる。

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. 山城武司, 西川武志, 荒木栄一, 田原坂スタディにおける内臓脂肪蓄積量およびインスリン分泌・作用動態の解析. 第15回西日本肥満研究会, 2007.7.7, 熊本
2. 西田佳子, 西田健朗, 東大弼, 丸林徹, 荒木栄一. 特定健診におけるHbA1cの妥当性の検討—耐糖能異常及び大血管障害の観点から—. 第50回日本糖尿病学会総会, 2007.5.24, 東京
3. 山城武司, 西川武志, 勇 聡, 本島寛之, 松村剛, 荒木栄一. 田原坂スタディにおける食事・運動習慣改善指導の効果持続性の解析. 第50回日本糖尿病学会総会, 2007.5.22, 東京
4. 荒木栄一, 西川武志, 近藤龍也. 酸化スト

レスと糖尿病. 第27回日本医学会総会, 2007.4.6, 大阪

5. 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
6. 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—. 第43回日本糖尿病学会近畿地方会, 2006.11.18, 京都
7. 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). 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

【II】分担研究報告

干渉法による網膜断層図(Stratus OCT™、Zeiss社)を用いて、行なった。また眼科領域における成人病として重要視される緑内障についての眼底スクリーニング検査を行なった。さらに、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。

年後検査を行なった症例14例28眼では新たな網膜症の発症を認めたのは0/28眼、網膜症の進行を認めなかったものは0/28眼、網膜症の進行を認めたものが2/2眼(軽症非増殖)であった。

C. 研究結果

本年度、本研究で内科的基準を満たし、眼科診察をおこなった症例は32名(男性27名、女性5名、年齢47-67歳、平均58.3歳)であった。全ての症例(32例64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。

判定の結果を表1に示す。16例32眼では、網膜症なし。4例8眼で軽症非増殖糖尿病網膜症を認めた。血管異常を有する症例は32眼、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1眼(BRVO合併例)で類嚢胞状黄斑浮腫を認めた。

半年後の眼科検査を行なった症例は28例56眼で、うち新たな網膜症の発症を認めたのは1/48眼、網膜症の進行を認めたものが4/8眼(軽症非増殖)、網膜症の進行を認めなかったものは4/8眼であった。1

表1. 初診時眼底所見(重複あり)

(1) 網膜症の有無		
網膜症 あり	8眼(軽症非増殖)	
	毛細血管瘤	6眼
	点状出血	4眼
	硬性白斑	3眼
	軟性白斑	3眼
網膜症 なし	56眼	
(2) 血管変化		
血管変化 あり	32眼	
	静脈ビーズ状変化	11眼
	動脈白鞘化	1眼
	動静脈交叉部異常	12眼
	動脈反射亢進	16眼
	動脈びまん性狭窄	8眼
血管変化なし	32眼	

視神経乳頭異常を認めたものは10眼で、全例、視神経乳頭画像解析検査(HRT-2, GDX)とハンフリー視野検査を施行した。うち、視野異常を認めたものは4眼で、緑内障を疑うものが2眼あった。

眼科所見の有無、程度、網膜症の進行の有無と全身因子について統計学的解析を行なったが、有意な因子は同定されなかった。

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

昨年度より症例数の増加に伴い、症例の統計学的評価が可能となってきた。現時点では、網膜症の発症や進展や網膜の血管変化に関与する全身的、眼科的因子を明らかにするには至っていないが、今後、さらなる症例数の増加、経過観察期間の延長に伴い、本研究の前向き調査において、糖尿病網膜症の早期病

変や進行に関与する因子を明らかにすることができる可能性が示唆された。今後は各施設間での眼底評価の統一性を確認した上で解析を行なう予定である。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

第61回日本臨床眼科学会, 2007年10月13日, 京都.

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*. 84(6): 1074-80, 2007.

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
なし

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.

浦野貴之, 福島美紀子, 岡元有巳子, 越山靖夫, 谷原秀信. 加齢黄斑変性症を併発した増殖糖尿病網膜症の1例.

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

動脈硬化症のハイリスクであるメタボリックシンドローム合併2型糖尿病患者において、網膜病変の解析が動脈硬化症の早期発見に有用であることを検証するとともに、血圧や血糖値などの代謝因子を厳格に管理することによりその発症や進展阻止に有効であることを検証する。現在、当施設において9名が登録されている。動脈硬化症のハイリスクであるメタボリックシンドローム合併2型糖尿病患者において、網膜病変の解析が動脈硬化症の早期発見に有用であることを検証するとともに、血圧や血糖値などの代謝因子を厳格に管理することによりその発症や進展阻止に有効であることを検証する。現在、当施設において9名が登録されている。

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、内科医と眼科医の協力により、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について検証する。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30歳以上70歳未満で、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)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)

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、電子媒体のいかんにかかわらず、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月に研究プロトコールが作成されたが、2007年5月の班会議の際に、対象患者の見直しを行い、その範囲拡大の目的で、糖尿病患者を選定する際の治療方法における選定基準の一部を以下のように変更した。

(改定前)

「 α -グルコシダーゼ阻害薬とそれ以外の経口糖尿病薬1剤による治療」

(改定後)

「3剤以内の経口糖尿病薬による治療」

この研究プロトコールのもと、2007年9月より患者様の選定を開始し、3施設より、10月2名、11月1名、12月3名、2008年1月3名、2月1名の合計10名(男性8名、女性2名)の同意が得られた。このうち、1名(男性)は強度の屈折異常のため眼科的基準を満たしておらず除外されたため、9名(男性7名、女性2名)が本研究に登録された。登録における各群の内訳は、A群6名、B群1名、C群1名、D群1名であった。

現在も引き続き、患者様の選定作業を行っている。

D.E 考察および結論

本研究を遂行するためには、患者様の協力が重要である。当方においては、患者様の選定・診療は各施設(近隣市町村で協力可能な病院・医院)で行い、眼科的検査や動脈硬化症関連検査(6

ヶ月毎)は当施設で行う形式になっているが、地域医療連携センターを介した諸手続きの簡素化やその場での検査結果の説明等、患者様の立場に配慮した連携が行われ、患者様にとっても満足のいく体制となっている。当施設において9名の患者様が登録中であるが、今後も着実に患者登録が増えることが期待される。

F. 健康危険情報

現在のところ特になし

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