

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し、それに基づき現在登録されている症例の眼科的所見を述べる。

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、現在症例を蓄積中である。

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。糖尿病細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し、現在の症例の眼科的所見について述べる。

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，血压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. optical coherence tomography (OCT)
7. 眼底検査(眼科チェックシート・眼科初診時調査票記入)
8. 次回の予約を取る(半年後)
9. 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。
10. 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。

以上に基づき、症例登録を開始した。現在の症例の眼科的所見を示す。

症例 男性7名・女性2名

年齢 43~69歳(平均56.3歳)

<初回観察時>

1. 網膜症の有無

科61:1747-1753.2007

a. 網膜症あり 2 例 3 眼 (mild NPDR)

毛細血管瘤:3 眼

点状出血 :1 眼

硬性白斑 :2 眼

軟性白斑 :0 眼

b. 網膜症なし 8 例 15 眼

2. 黄斑症の有無

なし 9 例 18 眼

3. 血管変化(重複あり)

a. 口径不同 3 眼

b. びまん性狭窄 0 眼

c. 血柱反射亢進 2 眼

d. 交叉現象 3 眼

4. 視神経乳頭異常

神経乳頭陥凹拡大 1 例 2

眼

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、症例を蓄積中である。

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

厚生労働科学研究費補助金(糖尿病戦略等研究事業)
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

分担研究者 豊永哲至
国立病院機構熊本医療センター内科医長

研究要旨

本研究では肥満歴・2型糖尿病・高血圧を合併した患者における、心血管病変の早期発見・評価方法の確立と、厳格な治療の効果について前向きに検証することを目的としている。本年度は、対象症例のスクリーニングと登録、臨床データの収集を行った。

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

一ターを測定し、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. 研究結果と考察

本年度、当院における倫理委員会において本研究の承認を得た。
また、対象患者のスクリーニングと登録を行った。現在、臨床検査データの収集中である。
本年度のプロトコル改訂により、対象患者数の増加が得られたが、本研究を質の高い臨床研究とするためには今後も対象患者の登録が必要である。

D&E. 考察・結論

- ・倫理委員会において本研究の承認を得た。
- ・対象患者のスクリーニングを行った。
- ・対象患者の登録を行った。

- ・登録患者の臨床検査データを収集中である。
- ・プロトコル改訂により、対象患者数の増加が得られた。

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。

G. 研究発表

論文発表なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

出願・登録の予定なし

分担研究報告

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

分担研究者 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

研究要旨

研究分担者 上田は、前年度に引き続き、本研究における、追跡対象者の割り付けと登録、および、各研究者より得られる追跡データの管理とデータの統計的解析を担当した。

本年度までに得られた対象者は 36 名で、これらを A 群 12 名、B 群 3 名、C 群 11 名、D 群 10 名に割り付けた。今年度はこの 36 名について、検査項目のベースライン値の算出と各群別の検査値の比較、6 ヶ月の追跡が終了している A 群 4 名、B 群 2 名、C 群 9 名、D 群 4 名について、それぞれの検査項目の経時的変動について検討した。

その結果、全ての検査項目において各群間のベースライン値に有意な差異は認められず、ランダムに追跡対象者の割付が行われていることが認められた。いっぽう、6 ヶ月後の検査数値は、いずれの群も有意な改善または変化は認められなかった。各群とも、1~3 名程度、目標値に全く到達していない者がみられ、それらに対しては、臨床的に今後の治療方針を検討すべきと思われた。

A. 研究目的

本研究の目的は、設定された条件に適合するメタボリックシンドローム患者を前向きに追跡することにより、①メタボリックシンドロームにおける網膜病変解析による動脈硬化症早期検出の有用性を検証すること、および、②メタボリックシンドロームにおいて血圧や血糖値などの代謝因子を従来の基準より厳格に管理する意義を、内科学・眼科学双方の評価法を用いてあきらかにすることである。分担研究者の上田は、対象となるメタボリックシンドローム患者を、設定された治療目標群別に無作為に分類、割り振りし、研究当初から終了にいたる各対象者の臨床データを管理し、最終的に目的を検証するための統計的解析を担当する。

本年度は、すでに登録され、追跡研究が実施されている 33 例について各群のベースライン値および追跡 6 ヶ月後の検査データの変化につ

いて検討した。

B. 研究方法

1. 対象者の選択

本研究の対象者は、30 歳以上 79 歳未満で、肥満 (BMI25) のある 2 型糖尿病 (糖尿病性網膜症や腎症を有しない、あるいは非増殖性網膜症/早期腎症を有しない、あるいは非増殖性腎症/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 130mg 以上または拡張期血圧 80mg) を有する患者とする。対象者は、本研究について十分な説明を受け、本研究に参加、不参加に関わらず、いかなる人権も侵害されないことを保障されたうえで、本研究の参加に同意した者である。

2. 試験治療の進め方

対象者は治療目標に応じて、以下のように、4

群に割り付けされる。

A 群:HbA1c 5.8%未満かつ血圧 120/80mmHg

B 群:HbA1c 5.8%未満かつ血圧 130/80mmHg

C 群:HbA1c 6.5%未満かつ血圧 120/80mmHg

D 群:HbA1c 6.5%未満かつ血圧 130/80mmHg

なお、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。

3. 対象者の割り付け

対象者の割り付けは、前年度報告書に記載した手順(注1)で行った。

注1:まず、あらかじめ、データセンターが受け付けた順に参加者の番号を001から200まで設定する。いっぽうで、1~200の範囲で乱数表より数値を拾い、拾った順番に、参加者を順次、Aグループ、Bグループ、Cグループ、Dグループと割り振り、それを50回繰り返すことにより、4グループ(合計200名)にランダム割り付けを行う。この手順で、参加者は、データセンターに受け付けられた順番で4グループにランダムに割り付けされる。

C. 研究結果

現在までに、登録された対象者(表1-1、2、3)は、36名(男29名、女7名)で、それぞれ、A群12名、B群3名、C群11名、D群10名に割り付けられた。年齢構成は、40~49歳3名、50~59歳17名、60~69歳16名で、全対象者の平均年齢は、 60.4 ± 7.9 歳であった。

治療目標値が設定されている項目のベースライン値は、HbA1c 6.4 ± 0.6 、SBP 135.5 ± 17.5 、DBP 80.8 ± 11.9 、TG 119.4 ± 62.5 、HDL-C 56.5 ± 15.3 、LDL-C、 117.7 ± 31.8 であった。

また、検査された全ての項目で、A~D群の

いずれにおいても、有意な群間の差異は認められなかった(ノンパラメトリック群間検定: Mann-Whitney)。

つぎに、対象者のうち、6ヵ月後まで追跡されている者(A群4名、B群2名、C群9名、D群4名)について、検査データの経時的変化を検討した。表2に示されるように、検査された全ての項目で、A~D群のいずれにおいても、有意な経時的変動は認められなかった(対応のあるt-検定: Wilcoxon)。各群に設定された治療目標に対しては、平均値として、A群は、HbA1c、SBP、DBPともに到達していなかった。また、B群では、SBP、DBPが、C群では、SBPが、6ヶ月の段階では、目標値に到達していなかった。

D. 考察

本研究の対象者類別に関する妥当性については、前年度報告書において、注2のように検証した。

注2:ランダム化に際して、4群の男女比、年齢、収縮期/拡張期血圧、HbA1cが均等になるように調整する必要があるが(性別、年齢、収縮期/拡張期血圧、HbA1cを調整因子とした動的割り付け)、調整因子の組み合わせが複雑で、6ヶ月間の長期の登録期間があるので、事前に調整因子の組み合わせに従って順次参加者を割り付けてゆくのは現実的に不可能である。

そこで、本研究においては、参加者の割り付けを以下の操作で行った。まず、あらかじめ、データセンターが受け付けた順に参加者の番号を001から200まで設定し、いっぽうで、1~200の範囲で乱数表より数値を拾い、拾った順番に、参加者を順次、Aグループ、Bグループ、Cグループ、Dグループと割り付け、それを50回繰り返すことにより、4グループ(合計200名)にランダム割り付けを行った。

現在のところ、この手順で登録された対象者は36名で、A群、C群、D群は、それぞれ12名、11名、10名に対し、B群3名と、B群のみが少ない割り付けになっている。これは、対象者数の目標を200名としてランダム割付を実施しているが、現在までの例数が36例と目標値を大きく下回っているために生じた群間対象者数の不均等であると考えられる。今後さらに対象者数を増やしてゆくことで解決されると思われる。

現在までのところ、対象者のベースライン値は、平均値として、HbA1cは、A群、B群、D群が、SBPは、A群、B群、C群、D群が、DBPは、B群、C群、D群のそれが目標値を上回っていた。しかしながら、それぞれの検査数値は、A~D群間で、有意な差異は認められなかった。また、追跡開始後6ヶ月のそれぞれの数値も、ベースライン値から有意な改善が認められる項目はなかった。各対象者別に6ヶ月の変化を経時的に追跡すると、対象者の5割程度は緩やかな改善傾向を示しているが、各群とも、悪化傾向を示す者が1~3名見られた。このことは、各対象者の治療方針の転換も臨床的には検討する必要があることを示唆するとともに、統計的には、対象例数を増やすことで群としての変化をさらに明らかにしてゆく必要があることを示している。

E. 結論

本年度において、分担研究者上田は、データセンター管理者として、本研究目的にそって設定された基準を満たした対象者を、治療目標に従って設定した4群にランダムに分類し、各研究担当者から得られる追跡データを管理し、群別割り振りとベースライン値の妥当性、対象者および群間の検査項目のベースライン値、および、それらの経時的な変化について統計的な検討を加えた。

表1 登録時全ての指標

(表1-1)

group	年齢	身長	体重	SBP	DBP	空腹時血糖	白血球	赤血球	Hb	ヘマトクリット	血小板	HbA1c	TC	LDL-C	
A	Mean	60.2	164.2	73.5	136.2	78.3	140.8	5596	489	15.1	44.5	21.4	6.3	195.9	114.1
	SD	5.6	10.0	13.3	19.3	15.5	29.3	1408	50	1.6	4.9	4.7	0.8	18.7	16.6
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
B	Mean	61.0	158.1	60.2	135.3	82.3	148.0	5177	430	13.6	40.0	18.9	6.7	237.7	151.7
	SD	6.1	12.1	8.6	12.2	10.7	46.2	1121	19	0.1	1.5	5.4	0.8	24.4	16.8
	n	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
C	Mean	62.9	166.2	64.6	137.2	81.9	130.1	6879	464	14.9	44.1	21.2	6.5	183.7	106.1
	SD	3.9	9.8	10.5	15.8	11.6	22.8	1819	43	1.1	3.1	5.6	0.4	39.8	38.1
	n	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
D	Mean	58.2	167.4	66.0	132.9	81.3	126.3	5902	475	14.6	43.7	21.4	6.4	203.7	124.1
	SD	6.8	7.9	9.0	20.3	8.6	23.3	2119	44	1.3	3.7	6.4	0.5	40.7	36.0
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
合計	Mean	60.4	165.2	67.6	135.5	80.6	134.1	5977	472	14.8	43.8	21.1	6.4	197.8	117.0
	SD	7.9	9.7	11.5	17.5	11.9	27.1	1747	46	1.3	3.9	5.3	0.6	35.1	31.8
	n	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36

*A~Dのいずれの群において差が認められなかった。

表1 登録時全ての指標

(表1-2)

group		HDL-C	TG	AST	ALT	γ -GTP	Mxa	IMT	R-RCV	BI-PMV-R	ABI-PMV-L	BUN	クレアチン	CPK	腹囲	空腹時IRI
A	Mean	59.6	113.8	21.5	24.9	58.1	0.943	4.329	1.162	1.163	1.3.9	0.8	103.0	95.4	9.4	
	SD	15.9	53.1	5.9	8.9	48.6	0.402	1.646	0.057	0.058	3.9	0.2	27.1	11.5	6.2	
	n	12	12	12	12	12	12	11	12	12	11	11	11	11	9	10
B	Mean	53.0	129.7	19.0	19.7	31.7	0.880	2.167	1.183	1.153	1.6.9	0.7	138.7	84.9	5.4	
	SD	10.5	85.5	0.0	4.5	17.5	0.072	0.695	0.083	0.095	3.3	0.2	38.9	5.1	0.4	
	n	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2
C	Mean	50.5	129.2	24.5	28.2	42.8	0.948	2.975	1.144	1.136	1.7.3	0.8	108.8	85.1	7.2	
	SD	11.4	65.6	7.0	12.8	31.8	0.350	1.165	0.087	0.102	4.3	0.2	42.7	9.3	4.1	
	n	11	11	11	11	11	10	11	11	11	11	11	11	11	11	10
D	Mean	60.6	112.4	23.9	25.7	50.2	1.261	3.003	1.128	1.126	1.6.0	0.9	137.1	86.0	9.7	
	SD	18.8	71.2	5.8	14.6	34.9	0.405	0.867	0.067	0.082	3.0	0.3	75.4	9.4	9.4	
	n	10	10	10	10	10	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10
合計	Mean	56.5	119.4	22.9	25.7	49.0	1.023	3.339	1.149	1.144	1.5.8	0.8	117.6	88.2	8.5	
	SD	15.3	62.5	6.1	11.5	37.8	0.386	1.392	0.071	0.081	3.9	0.2	50.8	10.4	6.6	
	n	36	36	36	36	36	34	35	36	36	35	35	35	35	33	32

* A~Dのいずれの群において差が認められなかった。

表1 登録時全ての指標

(表1-3)

group	空腹時CPR	hs-CRP	HMW	IL6	尿中アルブミン	尿中クレアチニン	尿中アルブミンCr	尿中8OHdG	CTR	
A	Mean	2.7	0.2	2.6	1.5	96.5	103.7	136.8	10.1	46.9
	SD	1.2	0.4	1.9	1.3	147.9	63.4	267.3	2.9	5.4
	n	10	10	9	10	10	10	10	10	9
B	Mean	1.8	0.1	5.6	0.5	16.5	112.7	15.8	8.9	48.6
	SD	0.7	0.1	3.6	0.1	9.3	23.7	11.6	1.7	7.5
	n	2	2	2	2	2	2	2	2	3
C	Mean	2.5	0.1	2.1	0.6	41.4	134.8	52.3	8.4	43.4
	SD	0.8	0.1	1.6	0.2	20.1	97.2	59.3	2.7	4.1
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	11
D	Mean	3.2	0.2	1.9	1.3	13.7	91.2	14.7	10.9	45.1
	SD	2.3	0.3	1.9	1.1	10.2	52.5	5.9	2.8	3.9
	n	10	10	9	10	10	10	10	10	10
合計	Mean	2.7	0.2	2.4	1.1	48.4	110.1	64.7	9.7	45.3
	SD	1.5	0.3	2.0	1.0	87.8	71.1	156.4	2.8	4.7
	n	32	32	30	32	32	32	32	32	33

* A~Dのいずれの群において差が認められなかった。

表2 | A~D群における重要検査項目の登録時、1ヵ月後、6ヵ月後の平均値

	A 群			B 群			C 群			D 群		
	登録時 (n=4) Mean ± SD	1ヶ月 (n=4) Mean ± SD	6ヶ月 (n=4) Mean ± SD	登録時 (n=2) Mean ± SD	1ヶ月 (n=2) Mean ± SD	6ヶ月 (n=2) Mean ± SD	登録時 (n=9) Mean ± SD	1ヶ月 (n=9) Mean ± SD	6ヶ月 (n=9) Mean ± SD	登録時 (n=4) Mean ± SD	1ヶ月 (n=4) Mean ± SD	6ヶ月 (n=4) Mean ± SD
空腹時血糖値	145.3 ± 38.0	150.5 ± 57.0	125.5 ± 19.5	137.5 ± 60.1	133.5 ± 65.8	125.0 ± 46.7	125.7 ± 20.2	123.6 ± 16.9	127.4 ± 12.9	117.3 ± 13.1	117.5 ± 11.4	116 ± 22.5
HbA1c	6.6 ± 1.0	6.8 ± 1.0	6.0 ± 0.4	6.4 ± 0.8	6.4 ± 0.9	5.8 ± 0.4	6.5 ± 0.4	6.5 ± 0.3	6.3 ± 0.5	6.2 ± 0.5	6.2 ± 0.5	6.0 ± 0.3
SBP (収縮期血圧)	149.0 ± 21.9	138.3 ± 22.7	141.8 ± 7.0	134.0 ± 17.0	131.5 ± 3.5	139.5 ± 7.8	135.2 ± 16.2	133.1 ± 13.7	128.2 ± 17.1	130.0 ± 5.4	122.3 ± 12.6	118.5 ± 9.3
DBP (拡張期血圧)	76.0 ± 24.9	75.8 ± 22.4	82.0 ± 11.8	83.5 ± 14.8	80.0 ± 2.8	81.5 ± 7.8	80.8 ± 12.2	79.1 ± 15.3	76.9 ± 9.1	82.5 ± 9.9	76.5 ± 13.5	72.5 ± 8.7
LDL-C	120.0 ± 9.8	131.5 ± 20.0	130.3 ± 10.8	142.0 ± 1.4	142.0 ± 1.4	131.0 ± 2.8	100.1 ± 39.5	83.1 ± 36.2	102.6 ± 32.9	131.5 ± 42.5	112.3 ± 27.3	117.8 ± 21.8
HDL-C	56.5 ± 16.1	51.8 ± 12.6	53.5 ± 10.1	58.0 ± 8.5	60.0 ± 11.3	64.0 ± 28.3	51.2 ± 12.3	45.6 ± 8.7	51.6 ± 11.5	69.3 ± 23.0	66.5 ± 27.5	64.8 ± 23.8
TG	96.0 ± 59.0	100.0 ± 70.9	98.0 ± 24.9	81.5 ± 26.2	83.5 ± 23.3	84.0 ± 29.7	138.1 ± 68.2	152.7 ± 73.8	122.4 ± 78.0	120.3 ± 104.3	106.8 ± 70.7	167.5 ± 178.0
Max IMT	0.80 ± 0.14	0.73 ± 0.05	0.73 ± 0.05	0.87 ± 0.10	0.73 ± 0.42	0.73 ± 0.42	0.98 ± 0.38	0.89 ± 0.32	0.89 ± 0.32	1.43 ± 0.67	1.43 ± 0.67	1.19 ± 0.86
R-R CV値	4.655 ± 2.446	3.145 ± 0.548	2.555 ± 0.247	2.555 ± 0.247	2.250 ± 1.329	2.250 ± 1.329	3.071 ± 1.278	2.983 ± 0.967	2.983 ± 0.967	2.735 ± 0.762	2.735 ± 0.762	4.808 ± 0.434
尿中アルブミンC補正	19.7 ± 8.8		17.4 ± 12.4	15.8 ± 11.6		9.7 ± 0.6	54.5 ± 62.4		43.7 ± 49.7	13.1 ± 7.6		8.5 ± 4.7

* 登録時、1ヶ月後、6ヶ月後における有意の差が認められなかった。

PREVENT ME

**PRospective study for Eye and Vascular EveNts
in Type 2 diabetes and MEtabolic syndrome**

(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))

臨床試験実施計画書

厚生労働省 糖尿病戦略等研究事業

1. 臨床試験実施計画の概要

1.1 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。さらに血圧や血糖値などの代謝因子を従来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。

1.2 選択基準

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、さらに高血圧を有する患者とする。

1.3 除外基準

- ・ 増殖網膜症以上の網膜症
- ・ 腎不全(血清クレアチニンが男性で2.0mg/dl以上、女性で1.5mg/dl以上)
- ・ 非糖尿病性腎疾患
- ・ 過去に心不全の既往があり、または現在心不全を合併
- ・ 1型糖尿病及びその他特定の機序、疾患による糖尿病を合併している患者
- ・ 遺伝性の脂質代謝異常
- ・ LDLコレステロールが200mg/dl以上の患者
- ・ 妊娠中または妊娠の可能性のある患者
- ・ 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、これらを治療中の患者
- ・ 重篤な外傷や重症感染症を有する患者
- ・ 手術前あるいは手術後3ヶ月以内の患者
- ・ 重篤な肝障害(AST and/or ALT>100U)を有する患者
- ・ 薬物療法にもかかわらず血圧コントロール不良(収縮期血圧 200mmHg 以上または拡張期血圧 120mmHg 以上)の場合
- ・ 腎実質性高血圧以外の2次性高血圧の疑いがある場合
- ・ その他医師が不相当と認めたもの

1.4 試験治療

適格と判断された被験者に対し、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。

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。

1.5 登録時に調査する項目

原則として以下の如く行う。

(内科的調査項目)

体重，BMI，臍周囲径，収縮期/拡張期血圧，脈拍，

空腹時血糖値，HbA_{1c}，

ヘモグラム，総コレステロール，LDL-コレステロール(直接法にて測定)，HDL-コレステロール，中性脂肪，GOT，GPT， γ -GTP，Cr，BUN，CPK。以上の他に，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(HMW)，IL-6，尿中アルブミン(または尿中蛋白)，尿中クレアチニン，尿中8-OHdG，Ccr，ECG，ABI，PWV，R-R CV 値，胸部X線，頸動脈肥厚度，アキレス腱反射検査，振動覚検査

(眼科的調査項目)

眼底写真撮影(4方向)，視力，光学的干渉法による網膜断層図(OCT)。

蛍光眼底造影(網膜血管・脈絡膜血管，但し本検査は severe な非増殖網膜症を有する症例に限る)

1.6 追跡時に調査する項目

原則として以下の如く行う。

(内科的調査項目)

①(定期来院時) 体重，BMI，収縮期/拡張期血圧，脈拍，(6ヶ月毎) 臍周囲径

② 血液・尿検査

(1ヶ月毎)空腹時血糖値，HbA_{1c}，ヘモグラム，総コレステロール，LDL-コレステロール，HDL-コレステロール，中性脂肪，GOT，GPT， γ -GTP，Cr，BUN，CPK-以上の項目を空腹時にて採血を行う。

(6ヶ月毎)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(HMW)，IL-6，尿中アルブミン(または尿中蛋白)，尿中クレアチニン，尿中8-OHdG，(終了時)Ccr，アキレス腱反射検査，振動覚検査。下線部の項目については6ヶ月，18ヶ月はサンプルストックのみ。

③ 生理・X線検査-(6ヶ月毎)ECG，ABI，PWV，R-R CV 値，(1年毎)胸部X線

④ 頸動脈肥厚度(可能であれば登録時，調査開始後6，12，24ヶ月)

⑤ 脳・心血管系疾患イベント発症の有無-狭心症，心筋梗塞，脳血管障害，死亡のいずれかの発生

⑥ 腎症の評価

⑦ 神経障害の評価

(眼科的調査項目)

眼底写真撮影 (4+9 方向, 視神経乳頭拡大), 視力, 静的視野計による閾値測定, 光学的干渉法による網膜断層図(OCT), 蛍光眼底造影 (網膜血管・脈絡膜血管, 但し本検査は severe な非増殖網膜症を有する症例に限る)

1.7 評価項目

(1) 主要評価項目

- ① 網膜病変の発症・進展状態
- ② 頸動脈肥厚度
- ③ 脳・心血管系イベントの発症の有無

(2) 副次評価項目

- ① 腎症の発症・進展状態
- ② 神経障害の発症・進展状態

1.8 実施期間

登録期間 6 ヶ月, 追跡期間は登録終了後 2 年とする.

1.9 目標とする被験者数

A, B, C, D 群 各 50 名, 合計 200 名

1.10 研究結果のフィードバック

研究結果については学会発表や論文の形で社会に還元する. 研究参加者 (被験者) が研究結果の入手を希望した場合には研究報告書をわたすこととする.

2. 背景情報

メタボリックシンドロームでは, 高血糖, 高血圧, 高脂血症等の心血管疾患の危険因子を適切に評価して, 生活習慣の改善や内科的治療によりこれらの代謝因子を適切にコントロールすることで心血管イベントの発症を予防することが重要である. しかしイベントの発症予防を達成するためには, 簡便かつ非侵襲的な検査の中から動脈硬化の初期病変を検出することが可能な費用対効果の高い検査法を確立し, メタボリックシンドロームにおける動脈硬化症を出来るだけ効率的かつ早期に検出し, 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.

このような検査法を開発する上で, 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ことから、動脈硬化性病変を極く初期から検出可能な部位であると考えられる。

そこで、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2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。

この研究によって、1)積極的な介入が必要なメタボリックシンドローム患者を効率的に選択する方法が開発されること、2)どの程度の内科的な治療介入がメタボリックシンドロームにおける動脈硬化症の発症・進展を阻止しうるかの、新たな指標を作成することができること、が期待される。

さらに将来的にはこれらの成果を踏まえて、国立病院機構などと協力し、現在行っている健診業務へ反映させることで従来の健康診断の改善を図ることを念頭に置く。また現状の健康診査の各項目について、臨床研究の知見に基づきその実施意義を明らかにするとともに、効率の良いメタボリックシンドロームの危険指標の適正な評価と心血管イベント発症阻止に役立つ適正な検診体制の基礎となる知見を提供できるものと予想される。

3. 試験の目的

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。

4. 試験デザイン

4.1 試験の構成

本試験は、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、あるいは単純一前増殖網膜症/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である。個々の被験者の同意取得から評価終了までの全体手順を以下に記載する。

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。

(1) 同意取得

担当医師は、候補となる患者が選択基準に適合し、除外基準に抵触しないことを確認した後、本人から試験参加に対する同意を文書で取得する。

(2) 仮登録

担当医師は、被験者の適格性を記録した症例報告書および同意文書の写しを中央のデータセンターに送付し、被験者の仮登録を行う。同意文書の写しは所定の封筒に入れて封印し、データセンターに送付する。

データセンターは、担当医師から送付された情報に基づいて被験者の適格性を確認し、適格であると判断した場合は仮登録票を担当医師へ送付する。適格でないと判断した場合は、その旨を担当医師に連絡する。

(3) 本登録

データセンターは、適格と判断した被験者を A~D 群のいずれかに乱数表を用い、無作為に割付け、割付け番号を含む本登録票を担当医師へ送付する。ランダム化に際して、4 群の男女比、年齢、収縮期/拡張期血圧、HbA_{1c} が均等となるように調整する（性別、年齢、収縮期/拡張期血圧、HbA_{1c} を調整因子とした動的割付け）。

本研究においては、被験者の割付けを以下の操作で行う。まず、あらかじめ、データセンターが受け付けた順に被験者の番号を 001 から 200 まで設定する。一方で、1~200 の範囲で乱数表より数値を拾い、拾った順番に被験者を順次、A、B、C、D グループと割り振り、それを 50 回繰り返すことにより、4 グループ（合計 200 名）にランダム割付けを行う。この手順で、被験者はデータセンターに受け付けられた順番で 4 グループにランダムに割付けされる。最終的に各グループにおける性別、年齢、収縮期/拡張期血圧、HbA_{1c} が均一になるために、各グループ 40 例の時点で、その分布に統計的に有意な差異が認められれば、それ以降の割り振りで、認められた有意差が消失する方向で被験者を選定する操作を行う。この操作も乱数表による割り振りに従って行う。即ち、割り当てられた被験者の性別、年齢、収縮期/拡張期血圧、HbA_{1c} が適切でない場合は、その参加者は本登録されず、乱数表による次の該当者が採用される。この場合を含め、何らかの理由により、データセンターが当該被験者の本登録を困難と判断した場合は、その理由を含めて担当医師に連絡する。

(4) 試験治療およびイベントの観察

担当医師は、データセンターの割付けに従って、被験者に対する、血圧・血糖の治療を行い、大血管および細小血管合併症ならびに死亡の有無を被験者の登録終了後 2 年まで観察する。

4.2 目標とする被験者数、試験期間

目標とする被験者数は A~D 群各 50 名、合計 200 名とする。登録期間は 6 ヶ月、追跡期間は登録