

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。各施設間での眼底評価の統一性を確認した上でデータ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。

網膜動脈の血管評価について、ご教授頂き、判定写真をご提供頂きました山形大学の望月典子先生のご厚意に深謝致します。

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

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. 第61回日本臨床眼科学会, 2007年10月13日, 京都.

後藤信祐, 福島美紀子, 緒方博子, 原竜平, 越山靖夫, 谷原秀信. 硝子体手術後遷延する糖尿病黄斑伏すに対するアバスタチン™の効果. 第32回日本眼科手術学会総会, 2009年1月23日, 神戸.

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
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に関する研究

分担研究者 五十嵐 雅彦

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 准教授

研究要旨

2 型糖尿病を有するメタボリックシンドロームを対象に、網膜病変と動脈硬化症の早期検出の有用性の検討および代謝因子の厳格な管理を行うことによる動脈硬化症の発症進展に対する効果を検討した前向き試験である。現在、登録数は 10 名であり、約 1 年が経過したが、未だ脱落する症例もなく順調に研究が遂行されている。

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内科医と眼科医の協力により検証する。さらに、高血糖、高血圧、高脂血症などの代謝異常を従来の基準より更に厳格に管理することで、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。）

当方においては、患者様の選定・診療は

各協力施設（近隣市町村で協力可能な病院・医院）で行い、6ヶ月毎の眼科的検査や動脈硬化症関連検査は当施設の地域医療連携センターを介して当院で行う形式をしている。

（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、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

患者様の選定を開始し、3施設より、2007年10月2名、11月1名、12月3名、2008年1月3名、2月1名、12月1名の合計11名（男性9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。9名（男性7名、女性2名）が本研究に登録され、1名は仮登録中である。治療を行う上での登録の際の各群の内訳は、A群6名、B群1名、C群1名、D群1名であった。

現在、登録時より12ヶ月が経過した者が

8名で、6ヶ月が経過した者が1名である。今のところ、脱落者はいない。

D.E 考察および結論

2型糖尿病を有するメタボリックシンドロームを対象に、網膜病変と動脈硬化症の早期検出の有用性の検討および代謝因子の厳格な管理を行うことによる動脈硬化症の発症進展に対する効果を検討した前向き試験である。

当方での現在の登録者数は10例であり、最初の症例が登録されてから約1年が経過しているが、未だ脱落する症例もなく順調に研究が遂行されている。このことは、日常診療や日常検査は各施設で行い、6ヶ月毎の眼科的検査および動脈硬化関連検査は当院で行うという特異な形式でありながらも、本研究が円滑に行われている証であると思われる。しかしながら、登録数はまだ目標数に達していない。今後は少しでも登録患者数を増やしていきたいと思う。

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

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

研究要旨

1.目的：網膜症検診プログラムの作成

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、および経過を述べる。

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）
- (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:

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。短期的な経過ではあるが、嚴重な血糖および血圧コントロールにより、糖尿病網膜症や、動脈硬化性変化が改善した症例が認められた。

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および経過について述べる。

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ルについて検討した。このプロトコ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）を行う。

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

以上にに基づき、症例登録を開始した。

現在の症例の眼科的所見および経過を示す。

症例 男性8名・女性2名

年齢 43～69歳（平均56.2歳）

<初回観察時>

1. 網膜症の有無

a. 網膜症あり 2例3眼（軽症非増殖）

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 9例17眼

2. 黄斑症の有無

なし10例20眼

3. 血管変化（重複あり）

- a. 口径不同 0眼
- b. びまん性狭窄 0眼
- c. 血柱反射亢進 2眼
- d. 交叉現象 2眼

4. 視神経乳頭異常

神経乳頭陥凹拡大 1例2眼

<6ヶ月後> (症例9名)

1. 網膜症の有無

a. 網膜症あり 1例2眼（軽症非増殖）

- 毛細血管瘤：2眼
- 点状出血：1眼
- 硬性白斑：2眼
- 軟性白斑：0眼

c. 網膜症なし 9例18眼

2. 黄斑症の有無

なし10例20眼

3. 血管変化（重複あり）

- a. 口径不同 1眼
- b. びまん性狭窄 0眼
- c. 血柱反射亢進 4眼
- d. 交叉現象 1眼

4. 視神経乳頭異常

神経乳頭陥凹拡大 1例2眼

<12ヶ月後> (症例6例)

1. 網膜症の有無

a. 網膜症あり 1例2眼（軽症非増殖）

- 毛細血管瘤：2眼
- 点状出血：2眼
- 硬性白斑：2眼
- 軟性白斑：0眼

b. 網膜症なし 9例18眼

2. 黄斑症の有無

なし10例20眼

3. 血管変化（重複あり）

- a. 口径不同 0眼
- b. びまん性狭窄 0眼
- c. 血柱反射亢進 3眼
- d. 交叉現象 1眼

4. 視神経乳頭異常

神経乳頭陥凹拡大 1例2眼

6か月後を追えたものは10例中9例であった。6か月後に網膜症が軽快したのは1例1眼、毛細血管瘤が消失した。6か月後に新たに出現したのは口径不同は1例1眼、血柱反射亢進は2例2眼、消失したのは交叉現象で1例1眼であった。12か月後を追えたものは10例中6例であった。12か月後に網膜症が認められたのは1例2眼であった。網膜症は悪化し、毛細血管瘤だけでなく、点状出血も両眼に認められた。12か月後に口径不同と血柱反射亢進が消失したものが、1例1眼ずつあった。

E. 結論

糖尿病網膜症は悪化が認められたものもあったが、軽快したものもみられた。口径不同、血柱反射亢進、交叉現象では消失したものも認められた。短期的ではあるが、血糖および血圧を厳格にコントロールすることにより、糖尿病網膜症や動脈硬化性変化が改善した症例が認められた。

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61：
1747-1753.2007

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的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 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 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130/80 mmHg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130/80 mmHg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. 研究結果と考察

本年度も昨年度と同様に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。

昨年度のプロトコール改訂により、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

- ・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。
- ・プロトコール改訂により、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45名で、これらをA群16名、B群5名、C群12名、D群12名に割り付けた。このうち、現在のところ、6ヵ月後の追跡が終了している者33名、12ヶ月8名、18ヶ月6名であった。これらのデータを用いて、検査項目のベースライン値の算出と各群別の検査値を算出した後、主に6ヶ月の追跡が終了しているA群11名、B群3名、C群10名、D群8名について、それぞれの検査項目の経時的変動と動脈硬化指標 (Max IMT) に関する検査項目の検出とその相互関連性を、重回帰解析の手法を用いて検討した。

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り付け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、HbA1c と SBP に有意な数値の改善が認められ、さらにDBP、GB、LDL-C、HDL-C、TG、Max IMT にも改善が見られた。つぎに、動脈硬化指標としてのMax IMT を従属変数、8つの検査項目を説明変数として重回帰モデルを設定すると、登録時および6ヵ月後とも有意は決定係数が得られたが、有意な標準化偏回帰係数 (β) が示された項目は登録時、BG、6ヶ月後、TGのみであった。なお、 β 値によって説明変数をランク付けすると、高い数値が得られた項目は、登録時は、BG(-0.484)、TG(0.330)、R-RCV(-164)、SBP(0.153)となり、6ヵ月後は、TG(0.745)、R-RCV(0.345)、LDL-C(-0.269)、BG(-0.246)であった。しかしながら、今回の時点では、Max IMT に対する明瞭な重回帰予測式を設定することは出来なかった。

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治療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している。

本年度は、すでに登録され、追跡研究が実施されている45例について各群のベースライン値および追跡18ヵ月後の検査データ

の変動を検討するとともに、動脈硬化指標とそれに関連する検査指標の関連性について多変量解析を試みた。

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} 異常値 (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) を有する患者である。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：HbA_{1c} 5.8%未満かつ血圧 120/
80mmHg

B 群：HbA_{1c} 5.8%未満かつ血圧 130/
80mmHg

C 群：HbA_{1c} 6.5%未満かつ血圧 120/
80mmHg

D 群：HbA_{1c} 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、平成18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

本年度までに登録された対象者は45名で、それぞれ、A群16名、B群5名、C群12名、D群12名に割り付けられた。平均年齢は、A群 56.3±8.1歳、B群 58.8±5.2歳、C群 61.7±5.2歳、D群 56.7±6.9歳、全対象者の平均年齢は、58.1±7.0歳で、群間に、有意差は認められなかった。

治療目標値が設定されている項目のベースライン値は、表1-1・2に示したとおりで、全対象者の平均値は、HbA_{1c} 6.4±0.7、SBP 136.2±15.9、DBP 81.0±11.3、TG 138.0±87.9、

HDL-C 54.1±15.0、LDL-C、113.3±30.3 であり有意な相関が認められた(Pearsonの相関係数)。
検査された全ての項目とも、A～D群の動脈硬化の指標の一つであるMax IMTは、い
ずれにおいても、有意な群間の差異は認めずれの検査データとも有意な相関は認められ
られなかった(ノンパラメトリック群間検定：なかった。いっぽう、6ヵ月後においては、
Mann-Whitney)。 HbA1cは、BGとHDL-Cと、SBPは、DBP、

対象者のうち、18ヵ月後まで追跡されてい LDL-Cと有意な相関が認められた。Max IMT
る者は、6ヵ月後、A群11名、B群3名、Cは、いずれの検査データとも有意な相関は認
群10名、D群8名、12ヶ月後、A群1名、Bめられなかった。

群1名、C群3名、D群4名、18ヶ月後、A Max IMTを従属変数、表6に示した8つの
群1名、B群1名、C群2名、D群2名で、12検査項目を説明変数として重回帰モデルを設
ヶ月以上追跡されている対象者は各群とも今定すると、表のように、登録時および6ヵ月
のところ少数であった。 後とも有意は決定係数が得られたが、有意な

表2に、各群の検査データの経時的変化を標準化偏回帰係数(β)が示された項目は登
しめした。表2に示されるように、検査され 録時、BG、6ヶ月後、TGのみであった。なお、
た項目のなかで、A郡におけるHbA1cを除 β 値によって説明変数をランク付けすると、
き、いずれにおいても、有意な経時的変動は登録時は、BG(-0.484)、TG(0.330)、R-RCV
認められなかった(対応のあるt-検定：(-164)、SBP(0.153)となり、6ヵ月後は、TG
Wilcoxon)。各群に設定された治療目標に対し(0.745)、R-RCV(0.345)、LDL-C(-0.269)、
ては、例数の多い6ヶ月後の平均値として、A BG(-0.246)であった。

群は、HbA1c、SBPが、B群では、HbA1c、SBP、 表7に、登録時の使用薬剤について示した。
DBPが、C群では、SBPが、目標値に到達し なお、検査データのうち、尿中アルブミン
ていなかった。なお、全対象者についてま Crについては、検査値のばらつきが大きすぎ
めて集計すると表3のような結果であった。 るようであったので、今回の統計的な考察は
ベースライン値と比較すると、HbA1cは、6これを除外して行った。

ヵ月後、12ヵ月後、SBPは、6ヵ月後、18ヵ D. 考察

月後に、DBPは、18ヵ月後に有意な低下が認 現在のところ、この手順で登録された対
められた。さらにDBP、GB、LDL-C、HDL-C、 象者は45名で、A群、C群、D群は、それ
TG、Max IMTにも登録時に比して6ヵ月後に、それぞれ16名、5名、12名、12名と、前年度と
改善傾向が見られた。 同様、B群のみが少ない割り付けになってい

それぞれの検査データ間の相関係数を算出する。これは、対象者数の目標を200名とし
すると(表4)、HbA1cは、空腹時血糖(BG)、 てランダム割付を実施しているが、現在ま
SBP、DBPと、SBPは、BG、HbA1c、DBPとでの例数が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ものと思われる。

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、A～D群間で、有意な差異は認められなかった。また、A～D群とも、群別の基準としたHbA1cおよびSBP、DBPの目標値に明らかに達成しているか平均値からは明らかではないが、全対象者45名についてみると、追跡開始後6ヶ月のそれらの数値はHbA1cとSBPについては有意な改善が認められ、DBPについても数値の改善が見られた。これらを含む検査項目について、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。

登録時および6ヵ月後の検査データを用いて、本研究の主要な目的である、動脈硬化の早期発見に有効なモデルを作成するために、今回、多変量解析を試みた。その結果、用いた変数による重回帰モデルの決定係数は有意であったが、今回の結果からは、妥当性の明らかな重回帰式を設定することは出来なかった。これについても、参加者を増やすとともに、6ヶ月以降の追跡期間における検査データを蓄積してゆくことが必

要である。

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、最初に設定した手順に従って、4群にランダムに類別するとともに、各研究担当者から得られる追跡データを管理し、それらの経時的な変化について統計的な検討を加えた。さらに、本年度は、重回帰解析の手法をもちいて、動脈硬化の予測に関与する検査項目の検出とその予測式の設定を試みた。

表1 登録時の全ての指標

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	
A	Mean	56.3	166.2	76.4	136.6	80.3	153.1	5856	486	15.2	44.8
	SD	8.1	10.0	14.2	16.9	13.8	53.7	1328	48	1.5	4.6
	n	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
B	Mean	58.8	163.2	68.3	139.2	83.4	158.4	5186	453	14.4	42.2
	SD	5.2	11.1	13.3	10.7	8.5	36.2	1746	37	1.1	3.2
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
C	Mean	61.7	165.8	65.0	137.1	80.6	131.0	6679	464	14.9	44.1
	SD	5.2	9.2	10.1	15.1	12.0	22.0	1819	43	1.1	3.1
	n	12	12	12	12	12	12	11	11	11	11
D	Mean	56.7	168.2	68.3	133.4	81.5	133.8	6068	478	14.8	43.8
	SD	6.9	7.9	10.1	18.5	8.6	35.7	2001	41	1.3	3.3
	n	12	11	12	12	12	12	12	12	12	12
合計	Mean	58.1	166.3	70.3	136.2	81.0	142.7	6043	475	14.9	44.0
	SD	7.0	9.2	12.6	15.9	11.3	40.8	1701	44	1.3	3.7
	n	45	44	45	45	45	45	44	44	44	44

* A~Dのいずれの群において差が認められなかった。

表1 登録時の全ての指標 (表1-1)

group	血小板	HbA1c	TC	LDL-C	HDL-C	TG	AST	Mxa	IMT	R-RCV	腹囲
A	Mean	21.1	6.3	191.6	109.4	57.0	133.1	21.1	0.996	3.819	94.7
	SD	4.4	1.0	20.3	17.3	15.1	82.8	6.3	0.487	1.659	10.3
	n	16	16	16	16	16	16	15	16	15	12
B	Mean	18.2	6.5	217.6	127.9	47.8	228.0	25.8	0.860	2.116	87.4
	SD	5.1	0.6	35.5	34.6	12.2	156.7	9.3	0.071	0.726	6.5
	n	5	5	5	5	5	5	5	4	5	5
C	Mean	21.2	6.5	183.7	106.0	49.5	131.9	23.8	0.976	2.983	85.4
	SD	5.6	0.4	39.8	36.0	11.4	63.3	7.0	0.344	1.111	9.0
	n	11	12	11	12	12	12	12	11	12	12
D	Mean	20.4	6.4	196.2	119.7	57.4	113.1	22.7	1.284	3.003	86.0
	SD	6.4	0.6	42.3	36.0	18.5	64.9	6.3	0.389	0.867	9.4
	n	12	12	12	12	12	12	12	10	10	10
合計	Mean	20.6	6.4	193.8	113.3	54.1	138.0	22.8	1.047	3.183	88.7
	SD	5.3	0.7	34.4	30.3	15.0	87.9	6.8	0.416	1.339	9.8
	n	44	45	44	45	45	45	44	41	42	39

* A~Dのいずれの群において差が認められなかった。

表1 登録時の全ての指標 (表1-2)

group	尿中アルブミンCr		
A	Mean	93.1	
	SD	215.5	
	n	16	
B	Mean	13.5	
	SD	7.2	
	n	4	
C	Mean	47.2	
	SD	55.1	
	n	12	
D	Mean	15.6	
	SD	6.2	
	n	11	
合計	Mean	53.0	
	SD	136.1	
	n	43	

表2 観測期間中におけるA～D群の重要検査結果

	A 群				B 群				C 群				D 群																																			
	登録時 (n=16)		6ヶ月 (n=11)		1年後 (n=1)		1年半後 (n=1)		登録時 (n=5)		6ヶ月 (n=3)		1年後 (n=1)		1年半後 (n=1)		登録時 (n=12)		6ヶ月 (n=10)		1年後 (n=2)		1年半後 (n=2)		登録時 (n=12)		6ヶ月 (n=8)		1年後 (n=4)		1年半後 (n=2)																	
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD																		
空腹時血糖値	153.1±53.7	141.2±26.6	129.0±0.0	160.0±0.0	153.1±53.7	128.0±33.4	129.0±0.0	-	131.0±22.0	126.8±12.2	143.7±14.0	124.5±13.4	133.8±35.7	128.0±33.4	121.3±6.6	122.5±0.7	153.1±53.7	141.2±26.6	129.0±0.0	160.0±0.0	153.1±53.7	128.0±33.4	121.3±6.6	122.5±0.7	153.1±53.7	141.2±26.6	129.0±0.0	160.0±0.0	153.1±53.7	128.0±33.4	121.3±6.6	122.5±0.7																
HbA _{1c}	8.34±1.0	6.30±0.7	6.6±0.0	6.6±0.0	6.5±0.6	6.1±0.7	6.7±0.0	5.8±0.0	6.5±0.6	6.3±0.6	6.4±0.4	6.1±0.2	6.4±0.6	6.2±0.5	6.1±0.3	6.5±0.4	8.34±1.0	6.30±0.7	6.6±0.0	6.6±0.0	6.5±0.6	6.1±0.7	6.7±0.0	6.5±0.6	6.2±0.5	6.1±0.3	6.5±0.4	8.34±1.0	6.30±0.7	6.6±0.0	6.6±0.0	6.5±0.6	6.1±0.7	6.7±0.0	6.5±0.6													
SBP (収縮期血圧)	136.6±16.6	122.8±13.0	118.0±0.0	112.0±0.0	139.2±10.7	139.3±5.5	148.0±0.0	-	137.1±15.1	129.0±16.4	121.7±8.6	114.5±0.7	133.4±18.5	119.8±7.9	122.8±13.6	106.5±0.7	136.6±16.6	122.8±13.0	118.0±0.0	112.0±0.0	139.2±10.7	139.3±5.5	148.0±0.0	137.1±15.1	129.0±16.4	121.7±8.6	114.5±0.7	133.4±18.5	119.8±7.9	122.8±13.6	106.5±0.7	136.6±16.6	122.8±13.0	118.0±0.0	112.0±0.0	139.2±10.7	139.3±5.5	148.0±0.0	137.1±15.1	129.0±16.4	121.7±8.6	114.5±0.7	133.4±18.5	119.8±7.9	122.8±13.6	106.5±0.7		
DBP (拡張期血圧)	80.3±13.6	79.5±9.6	80.0±0.0	72.0±0.0	83.4±8.5	82.3±5.7	80.0±0.0	-	80.6±12.0	77.8±9.0	76.7±7.8	76.5±6.4	81.5±8.6	73.8±7.5	80.3±4.9	75.0±4.2	80.3±13.6	79.5±9.6	80.0±0.0	72.0±0.0	83.4±8.5	82.3±5.7	80.0±0.0	80.6±12.0	77.8±9.0	76.7±7.8	76.5±6.4	81.5±8.6	73.8±7.5	80.3±4.9	75.0±4.2	80.3±13.6	79.5±9.6	80.0±0.0	72.0±0.0	83.4±8.5	82.3±5.7	80.0±0.0	80.6±12.0	77.8±9.0	76.7±7.8	76.5±6.4	81.5±8.6	73.8±7.5	80.3±4.9	75.0±4.2		
LDL-C	109.4±17.2	115.1±25.3	110.0±0.0	119.0±0.0	127.9±34.6	122.0±15.7	153.0±0.0	136.0±0.0	106.0±36.4	102.6±22.9	88.3±25.4	94.0±28.3	119.7±36.1	102.2±39.0	121.8±23.6	92.5±19.1	109.4±17.2	115.1±25.3	110.0±0.0	119.0±0.0	127.9±34.6	122.0±15.7	153.0±0.0	136.0±0.0	106.0±36.4	102.6±22.9	88.3±25.4	94.0±28.3	119.7±36.1	102.2±39.0	121.8±23.6	92.5±19.1	109.4±17.2	115.1±25.3	110.0±0.0	119.0±0.0	127.9±34.6	122.0±15.7	153.0±0.0	136.0±0.0	106.0±36.4	102.6±22.9	88.3±25.4	94.0±28.3	119.7±36.1	102.2±39.0	121.8±23.6	92.5±19.1
HDL-C	57.0±15.1	64.2±25.1	47.0±10.0	54.0±10.0	47.8±12.2	58.3±22.3	48.0±0.0	41.0±0.0	47.8±12.2	51.6±11.5	45.3±8.5	48.5±7.1	57.4±18.5	73.8±28.2	66.5±23.1	55.0±22.6	57.0±15.1	64.2±25.1	47.0±10.0	54.0±10.0	47.8±12.2	58.3±22.3	48.0±0.0	41.0±0.0	47.8±12.2	51.6±11.5	45.3±8.5	48.5±7.1	57.4±18.5	73.8±28.2	66.5±23.1	55.0±22.6	57.0±15.1	64.2±25.1	47.0±10.0	54.0±10.0	47.8±12.2	58.3±22.3	48.0±0.0	41.0±0.0	47.8±12.2	51.6±11.5	45.3±8.5	48.5±7.1	57.4±18.5	73.8±28.2	66.5±23.1	55.0±22.6
TG	133.1±82.8	120.2±70.1	193.0±0.0	142.0±0.0	228.0±156.7	122.0±69.1	153.0±0.0	94.0±0.0	131.9±63.3	122.4±78.0	121.7±35.0	143.0±15.6	113.1±64.9	155.6±136.0	88.8±77.2	106.0±75.0	133.1±82.8	120.2±70.1	193.0±0.0	142.0±0.0	228.0±156.7	122.0±69.1	153.0±0.0	94.0±0.0	131.9±63.3	122.4±78.0	121.7±35.0	143.0±15.6	113.1±64.9	155.6±136.0	88.8±77.2	106.0±75.0	133.1±82.8	120.2±70.1	193.0±0.0	142.0±0.0	228.0±156.7	122.0±69.1	153.0±0.0	94.0±0.0	131.9±63.3	122.4±78.0	121.7±35.0	143.0±15.6	113.1±64.9	155.6±136.0	88.8±77.2	106.0±75.0
Max. BMT	0.966±0.487	0.941±0.446	0.940±0.000	0.990±0.000	0.860±0.071	0.720±0.035	1.070±0.000	1.100±0.000	0.976±0.344	0.888±0.318	0.800±0.200	0.750±0.071	1.284±0.389	1.143±0.609	1.168±0.373	1.340±0.560	0.966±0.487	0.941±0.446	0.940±0.000	0.990±0.000	0.860±0.071	0.720±0.035	1.070±0.000	1.100±0.000	0.976±0.344	0.888±0.318	0.800±0.200	0.750±0.071	1.284±0.389	1.143±0.609	1.168±0.373	1.340±0.560	0.966±0.487	0.941±0.446	0.940±0.000	0.990±0.000	0.860±0.071	0.720±0.035	1.070±0.000	1.100±0.000	0.976±0.344	0.888±0.318	0.800±0.200	0.750±0.071	1.284±0.389	1.143±0.609	1.168±0.373	1.340±0.560
R-R CV値	3.819±1.656	2.050±0.864	5.020±0.000	3.650±0.000	2.116±0.736	2.020±1.014	2.450±0.000	1.740±0.000	2.883±1.111	2.683±0.867	3.050±0.346	3.460±0.266	3.003±0.667	4.349±2.048	4.043±1.337	5.185±0.601	3.819±1.656	2.050±0.864	5.020±0.000	3.650±0.000	2.116±0.736	2.020±1.014	2.450±0.000	1.740±0.000	2.883±1.111	2.683±0.867	3.050±0.346	3.460±0.266	3.003±0.667	4.349±2.048	4.043±1.337	5.185±0.601	3.819±1.656	2.050±0.864	5.020±0.000	3.650±0.000	2.116±0.736	2.020±1.014	2.450±0.000	1.740±0.000	2.883±1.111	2.683±0.867	3.050±0.346	3.460±0.266	3.003±0.667	4.349±2.048	4.043±1.337	5.185±0.601
尿中アルブミン/Cr	831±215.5	28.8±26.4	13.8±0.0	34.8±0.0	13.5±7.2	9.7±0.4	24.7±0.0	8.2±0.0	47.2±55.1	44.2±55.5	11.3±11.2	15.3±10.3	15.6±8.2	9.9±5.0*	10.5±2.7	7.7±3.3	831±215.5	28.8±26.4	13.8±0.0	34.8±0.0	13.5±7.2	9.7±0.4	24.7±0.0	8.2±0.0	47.2±55.1	44.2±55.5	11.3±11.2	15.3±10.3	15.6±8.2	9.9±5.0*	10.5±2.7	7.7±3.3	831±215.5	28.8±26.4	13.8±0.0	34.8±0.0	13.5±7.2	9.7±0.4	24.7±0.0	8.2±0.0	47.2±55.1	44.2±55.5	11.3±11.2	15.3±10.3	15.6±8.2	9.9±5.0*	10.5±2.7	7.7±3.3

*登録時 vs 6ヶ月後 p<0.05.