

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 18 年度~平成 20 年度 総合研究報告書

研究代表者 荒木 栄一

平成 21 (2009) 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

(H18-糖尿病等-一般-004)

平成 18 年度~平成 20 年度 総合研究報告書

研究代表者 荒木 栄一

平成 21(2009)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
(H18-糖尿病等-一般-004)

平成 18 年度~平成 20 年度 総合研究報告書

研究代表者 荒木 栄一

平成 21 (2009) 年 3 月

目 次

I. 総合研究報告書	
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-----	1
荒木栄一	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表-----	13
III. 研究成果の刊行物・別刷-----	14

厚生労働科学研究費補助金（糖尿病戦略等研究事業）

総合研究報告書

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

研究代表者 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．

研究分担者

谷原秀信（平成18年度-20年度）
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（平成18年度-19年度）
山形大学医学部医学科器病態統御学講座液性病態診断医学・前教授，医療法人社団みゆき会糖尿病内科クリニック・院長
五十嵐雅彦（平成20年度）
山形大学医学部医学科器病態統御学講座液性病態診断医学・准教授
山下英俊（平成18年度-20年度）
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（平成19年度）
国立病院機構熊本医療センター内科・前医長，国立病院機構宮崎病院・副院長
豊永哲至（平成19年度-20年度）
国立病院機構熊本医療センター内科・医長
上田 厚（平成18年度-20年度）
熊本大学大学院医学薬学研究部環境保健医学分野・教授
下田誠也（平成20年度）
熊本大学大学院医学薬学研究部代謝内科学・助教

A. 研究目的

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する．

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にする。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。

尚、本研究計画における臨床試験については、原則として、倫理的問題を内在するものについては各大学・機関の倫理委員会における承認を受けた。さらに同意説明文書を患者に渡し、文書及び口頭により十分な説明を行って患者の自由意思による同意を文書で得ている。

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、HbA1c、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：

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、網膜症所見の詳細についてはETDRS分類を基に、さらに高血圧変化、硬化性変化についてはオーストラリアアイリサーチセンターが使用しているRetVIC (The Retinal Vascular Imaging Centre) Grading Systemを参考に、判定写真を設定し、判定写真を基に、8名の医師で評価を行ない、その平均値を判定値とした。これらの眼底所見の判定値と内科データとの関連性を統計学的に検討した。

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。さらに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。

また、2年度では、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。

B-4. 試験結果解析：

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。

ABI-Lt	1.16 ± 0.05
PWV-Rt	1237 ± 641 cm/分
PWV-Lt	1232 ± 639 cm/分
Ccr	114.6 ± 56.9 cm/分
尿中アルブミン	125.7 ± 256.3 mg/gCr

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21年2月時点における患者登録数は50名、仮登録患者数1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	59.0 ± 6.7 歳
空腹時血糖値	142.3 ± 41.2 mg/dl
HbA1c	6.2 ± 1.9 %
収縮期血圧	136.0 ± 16.0 mmHg
拡張期血圧	81.0 ± 12.0 mmHg

C-2. 登録時における内科的所見

C-2-1. A 群(N=16)の内科的所見

空腹時血糖値	153.1 ± 53.7 mg/dl
HbA1c	6.3 ± 1.0 %
収縮期血圧	136.6 ± 16.9 mmHg
拡張期血圧	80.3 ± 13.8 mmHg
LDL-C	109.4 ± 17.3 mg/dl
HDL-C	56.9 ± 15.1 mg/dl
TG	133.1 ± 82.8 mg/dl
Max IMT	0.99 ± 0.49 mm
安静時 R-R CV	3.8 ± 1.7 %
ABI-Rt	1.16 ± 0.05

C-2-2. B 群(N=5)の内科的所見

空腹時血糖値	152.3 ± 38.7 mg/dl
HbA1c	6.5 ± 0.7 %
収縮期血圧	136.5 ± 10.2 mmHg
拡張期血圧	84.3 ± 9.5 mmHg
LDL-C	137.0 ± 32.4 mg/dl
HDL-C	52.0 ± 8.8 mg/dl
TG	209.8 ± 174.7 mg/dl
Max IMT	0.88 ± 0.07 mm
安静時 R-R CV	2.3 ± 0.6 %
ABI-Rt	1.18 ± 0.07
ABI-Lt	1.16 ± 0.08
PWV-Rt	1273 ± 863 cm/分
PWV-Lt	1286 ± 862 cm/分
Ccr	112.0 ± 1.3 cm/分
尿中アルブミン	14.3 ± 8.6 mg/gCr

C-2-3. C 群(N=12)の内科的所見

空腹時血糖値	131.0 ± 21.9 mg/dl
HbA1c	6.5 ± 0.4 %
収縮期血圧	137.1 ± 15.1 mmHg
拡張期血圧	80.6 ± 12.0 mmHg
LDL-C	106.0 ± 36.4 mg/dl
HDL-C	49.5 ± 11.4 mg/dl
TG	131.9 ± 63.3 mg/dl
Max IMT	0.98 ± 0.34 mm

安静時 R-R CV	3.0 ± 1.1 %
ABI-Rt	1.14 ± 0.08
ABI-Lt	1.14 ± 0.10
PWV-Rt	1310 ± 635 cm/分
PWV-Lt	1301 ± 630cm/分
Ccr	95.9 ± 21.9 cm/分
尿中アルブミン	50.5 ± 56.5 mg/gCr

C-2-4. D 群(N=11)の内科的所見

空腹時血糖値	135.3 ± 37.1 mg/dl
HbA1c	6.5 ± 0.6 %
収縮期血圧	133.5 ± 19.4 mmHg
拡張期血圧	82.2 ± 8.7 mmHg
LDL-C	119.3 ± 37.8 mg/dl
HDL-C	59.0 ± 18.6 mg/dl
TG	114.5 ± 67.9 mg/dl
Max IMT	1.28 ± 0.39 mm
安静時 R-R CV	3.0 ± 0.9 %
ABI-Rt	1.13 ± 0.06
ABI-Lt	1.12 ± 0.08
PWV-Rt	1546 ± 586 cm/分
PWV-Lt	1570 ± 600 cm/分
Ccr	124.6 ± 45.9 cm/分
尿中アルブミン	15.6 ± 6.2 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

35 例 68 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）5 例 9 眼、静脈ビーズ状変化 9 例 18 眼、視神経乳頭異常 5 例 10 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 7 例 12 眼、反射亢進 10 例 20 眼、びまん性狭窄 6 例 12 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)。

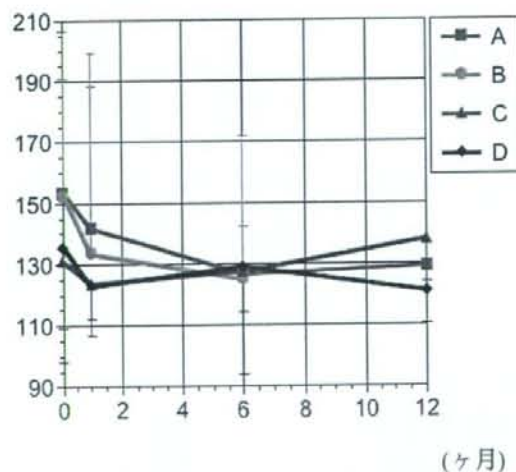


図 1. 空腹時血糖値の推移 (mg/dl)

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、B、C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2)。また追跡6ヶ月目における治療目標の到達率については、C、D群に比し、A、B群では50%以下と低い到達率となっていた(図3)。

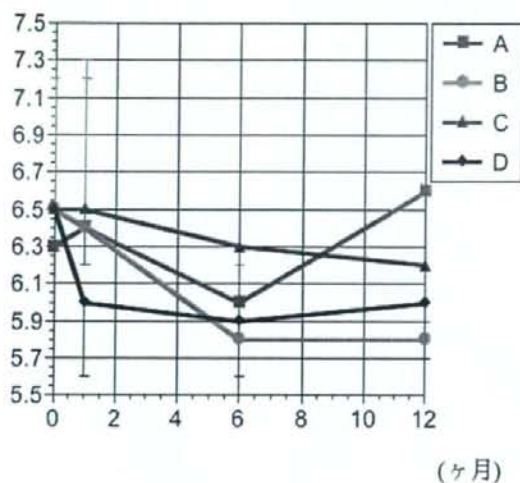


図2. HbA1cの推移 (%)

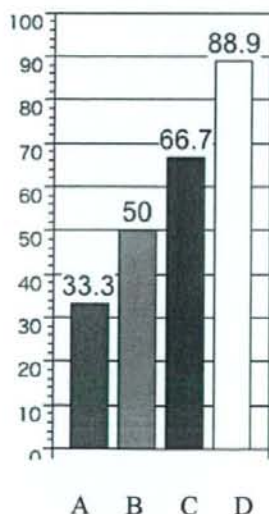


図3. 追跡6ヶ月目におけるHbA1cの治療目標

の到達率 (%)

C-4-3. 収縮期・拡張期血圧 (mmHg)

収縮期血圧については、B群 ($136.5 \pm 10.2 \rightarrow 139.5 \pm 7.8$), 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4)。しかし、A、B及びC群においては、低い治療目標の到達率となっていた(図5)。一方、拡張期血圧については、何れの群も、有意な変化はないものの、不変ないし悪化傾向が見られた。治療目標の到達率については、44.4%から66.7%となっていた(図6, 7)。

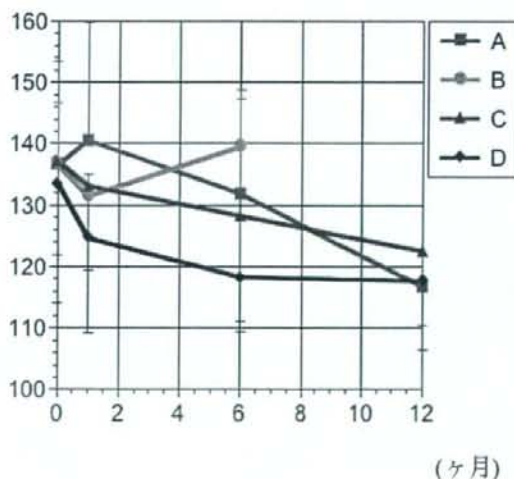


図4. 収縮期血圧の推移 (mmHg)

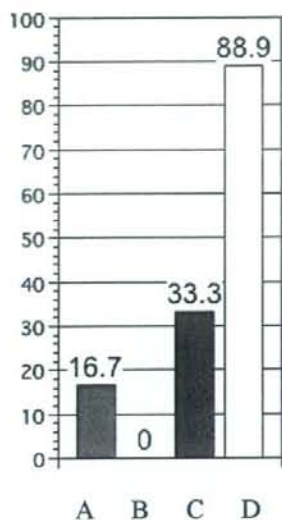


図 5. 追跡 6 ヶ月時における収縮期血圧の治療目標の到達率 (%)

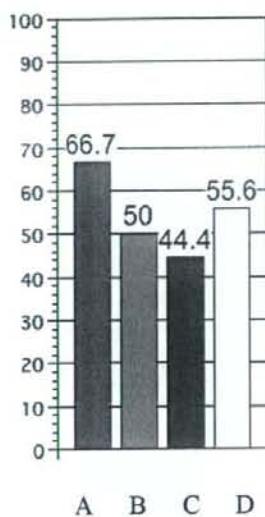


図 7. 追跡 6 ヶ月時における拡張期血圧の治療目標の到達率 (%)

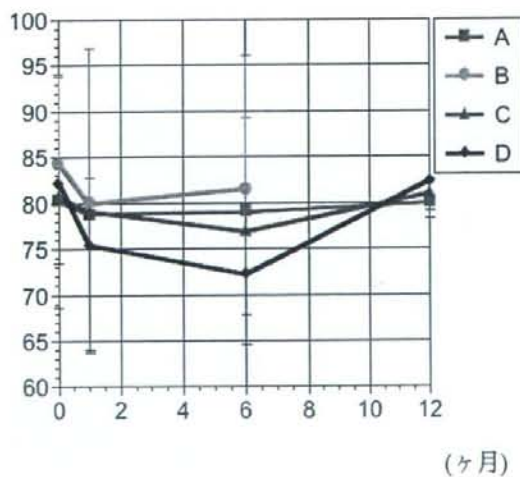


図 6. 拡張期血圧の推移 (mmHg)

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

A, C 及び D 群においては登録時に比し、低下傾向を認め、平均値も治療目標に到達した。B 群において、有意な上昇は認めなかった。また、各群間における有意差を認めなかった (図 8)。

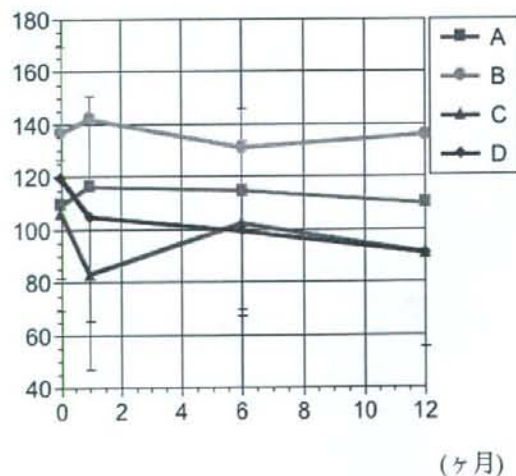


図 8. LDL-C の推移 (mg/dl)

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

C群において、登録時に比し、追跡12ヶ月時に低下傾向をみとめたものの(C: $49.5 \pm 11.4 \rightarrow 48.5 \pm 4.9$), 各群ともに有意な低下を認めず、平均値も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9)。

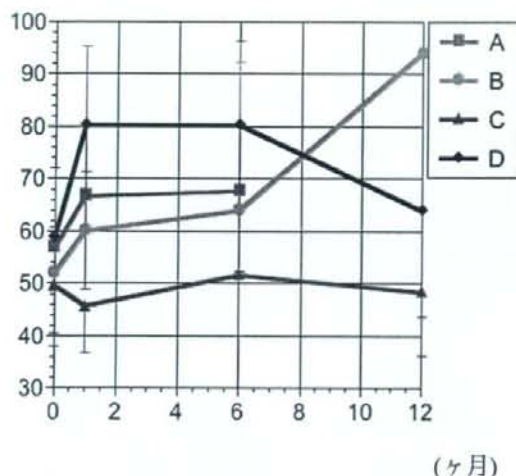


図9. HDL-Cの推移 (mg/dl)

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

A群において、登録時に比し、追跡12ヶ月時に上昇傾向をみとめたものの(A: $133.1 \pm 82.8 \rightarrow 193.0 \pm 0.0$), 各群ともに有意な上昇を認めず、B, C及びD群において平均値も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10)。

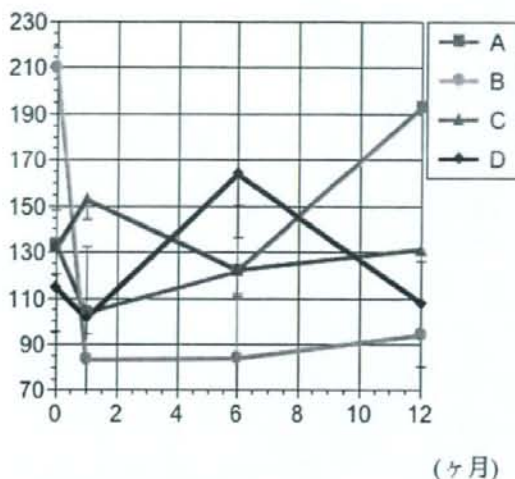


図10. TGの推移 (mg/dl)

C-5. 追跡12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：本年度までに、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45例であった。全ての症例(45例90眼)で、本研究における眼科対象基準を満たし、眼底評価を行なった。

a)-1. 網膜症の発症

40例79眼では、網膜症なし、6例11眼で軽症非増殖糖尿病網膜症を認めた、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。

a)-2. 網膜症の進展

6ヶ月後の眼科検査を行なった症例は38例78眼で、うち新たな網膜症の発症を認めたのは1/60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。12ヶ月後検査を行なった症例31例62眼では新たな網膜症の発症を認めたのは0/41眼、網膜症の進行を認めなかったものは5/9眼、網膜症の進行を認めたものが3/9眼(軽症非増殖)改善を1/9眼に認めた。18ヶ月後検査を行なった症例20例40眼では新たな網膜症の発症を認めたのは3/32眼、網膜症の進行を認めなかったものは2/8眼、網膜症の進行を認めたものが3/8眼(軽症非増殖)改善を3/8眼に認めた。

a)-3. 登録時網膜症の有無と内科データの関連性

登録時網膜症を認めた4例と認められなかった24例について、2群間での内科登録時の内科データ(血圧、空腹時血糖、HbA1c、総コレステロール値、LDLコレステロール値、HDLコレステロール値、中性脂肪値、頸動脈肥厚度、ABI・PWV、hs-CRP、HMW、IL-6、尿中アルブミンクリアランス、尿中8-OHdG)の関連を統計学的に検討した。hs-CRP値は網膜症なしの症例で有意に高く、また統計学的有意差は認められなかったもののIL-6値が網膜症なしの症例で低い傾向にあった。ただし、症例数が少なく、今後の検討が必要と思われる。

a)-4. 網膜血管評価と網膜症

網膜症以外の網膜動静脈の変化について、ETDRSおよびRetVIC Grading Systemを基に評価を行った。網膜静脈についてはビーズ状変化の程度、網膜動脈については交叉

現象、径口不同、反射亢進、びまん性狭窄の程度について、基準写真をもとに8名の医師が4段階評価した値の平均を、判定値とした。ビーズ状変化は0を変化なし、1~3を変化あり、動脈変化はいずれも1を軽度、2~4を重度と定義した。

網膜症の有無と各血管変化の程度の関連性をフィッシャーの直接確立計算法で検討したが、統計学的な関連性は認められなかった。前項でも述べたようにデータ数が少ないことと観察期間が短いため、網膜症の発症症例数が少ないことに影響されている可能性がある。今後の検討が必要と思われる。また、動脈の変化間には統計学的に有意に正の相関が認められた。さらに、静脈と動脈の変化では、統計学上、動脈の反射亢進とビーズ状変化に負の相関が認められた。

a)-5. 網膜血管評価と内科データ

各網膜血管変化の程度と内科データの関連を統計学的に検討した。血圧と関連があったものは静脈のビーズ状変化で、収縮期、拡張期ともに変化あり群が、統計学的に有意に高かった。動脈の変化では径口不同と反射亢進が収縮期血圧と関連している傾向にあった。びまん性狭窄が強い群ではABI・PWV値とhs-CRPの値がともに有意に高いことが認められた。またびまん性狭窄が強い群ではIL-6値が高い傾向にあった。

a)-6. 視神経乳頭異常

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。

a)-7. 眼内血管病変の病理学的検討

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。

b) 頸動脈肥厚度：各群ともに、登録時と追跡 12 ヶ月時において有意差を認めなかったものの、B 群において悪化傾向を認めた。また各群間における有意差を認めなかった (図 11)。

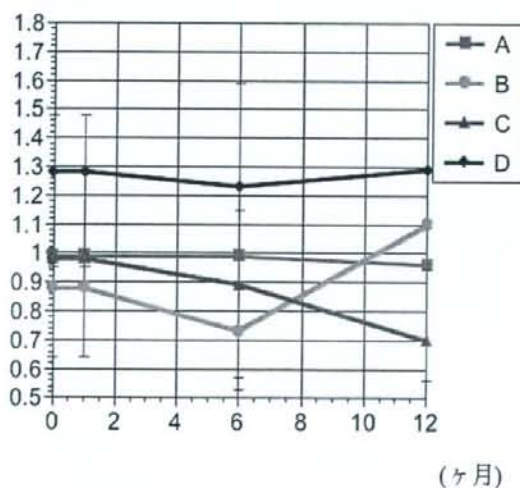


図 11. 頸動脈肥厚度の推移 (mm)

c) 脳・心血管系イベントの発症の有無：脳血管系イベントは認めなかったものの、A 群において、心血管系イベントの発生を 1 例認めた。

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 12)。

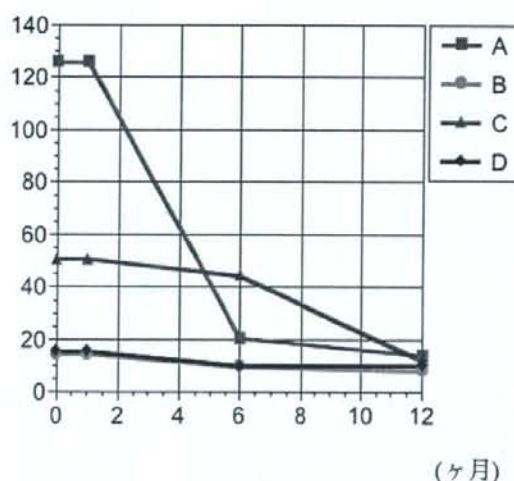


図 12. 尿中アルブミン排泄量の推移 (mg/gCr)

b) 神経障害の発症・進展：安静時 R-R 間隔 CV 値 (%) に関しては、B, C 群において、登録時に比し、追跡 12 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 13)。

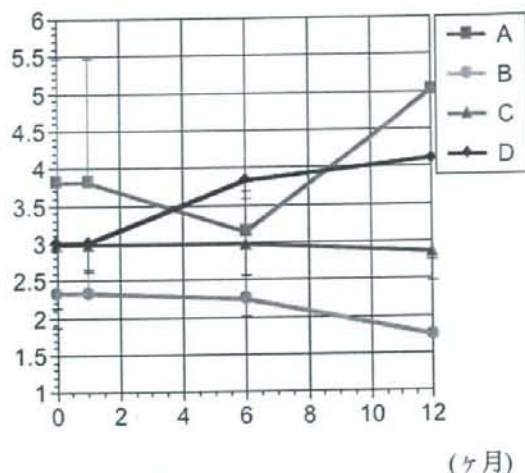


図13. 安静時 R-R 間隔 CV 値の推移 (%)

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。さらに、今後は、現在の登録症例において、A群とB群を併せ、「強化群」、C群とD群を併せ、「従来群」の2群に再分類したものについても解析を行っていく予定である。

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する。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する。

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

論文発表

1. 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. 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

学会発表

1. 西川武志、山城武司、荒木栄一。メタボリックシンドローム(MS)予備群への生活

- 習慣改善指導による MS 発症抑制とその機序の解析 (田原坂スタディ), 第 105 回日本内科学会講演会, 2008.4.11, 東京
2. 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 51 回日本糖尿病学会総会, 2008.5.22, 東京
 3. 荒木栄一. 糖尿病診療の新たな展開—熊本スタディを越えて—. 第 185 回日本内科学会東北地方会, 2008.6.21, 仙台
 4. 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
 5. 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
 6. 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
 7. 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
 8. 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
 9. 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
 10. 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
 11. 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.
 12. 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.
 13. 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テイン™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)
特許所得・実用新案登録・その他
なし

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 観測期間中に与えるA~D群の置換検査指標

	A 群				B 群				C 群				D 群			
	登録時 (n=10)	6ヶ月 (n=11)	1年後 (n=1)	1年半後 (n=1)	登録時 (n=9)	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=3)	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)
空腹時血糖値	Mean±SD 153.1±53.7	Mean±SD 141.2±29.8	Mean±SD 129.0±0.0	Mean±SD 160.0±0.0	Mean±SD 153.1±53.7	Mean±SD 128.0±33.4	Mean±SD 129.0±0.0	Mean±SD -	Mean±SD 131.0±22.0	Mean±SD 128.8±12.2	Mean±SD 140.7±14.0	Mean±SD 128.5±13.4	Mean±SD 130.8±35.7	Mean±SD 120.0±33.4	Mean±SD 121.3±6.6	Mean±SD 122.5±0.7
HbA1c	6.34±1.0	6.20±0.7	6.6±0.0	6.8±0.0	6.5±0.6	6.1±0.7	5.7±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
SBP(収縮期血圧)	136.6±16.6	132.9±13.0	116.0±0.0	112.0±0.0	139.2±10.7	139.3±8.5	148.0±0.0	-	137.1±15.1	129.0±16.4	121.7±8.6	114.5±0.7	131.4±18.5	119.6±7.9	122.8±13.6	106.5±0.7
DBP(拡張期血圧)	80.3±13.8	79.5±9.8	80.0±0.0	72.0±0.0	83.4±8.5	82.3±5.7	80.0±0.0	-	80.8±12.0	77.8±9.0	76.7±7.8	76.5±6.4	81.5±8.6	73.6±7.5	80.3±4.8	75.0±4.2
LDL-C	109.4±17.3	115.1±25.3	110.0±0.0	119.0±0.0	127.8±34.6	122.0±15.7	153.0±0.0	156.0±0.0	106.0±36.4	102.8±22.9	88.3±25.4	84.0±28.3	119.7±36.1	102.2±29.0	121.8±23.8	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	51.8±11.5	45.3±6.5	48.5±2.1	57.4±18.5	73.6±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±68.1	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±64.6	155.6±136.0	99.8±77.2	106.0±75.0
Max IMT	0.966±0.487	0.941±0.446	0.960±0.000	0.960±0.000	0.860±0.071	0.270±0.035	1.010±0.000	1.100±0.000	0.976±0.344	0.888±0.318	0.800±0.290	0.750±0.071	1.284±0.386	1.143±0.609	1.168±0.373	1.340±0.580
R-r CV値	3.819±1.595	3.059±0.864	5.020±0.000	3.650±0.000	2.116±0.726	2.039±1.014	2.450±0.000	1.740±0.000	2.983±1.111	2.983±0.987	3.050±0.346	3.460±0.289	3.003±0.867	4.346±2.048	4.043±1.337	5.185±0.601
尿中アルブミン/Cr	93.1±218.5	28.9±26.4	139±0.0	34.9±0.0	135±7.2	9.7±0.4	24.7±0.0	8.3±0.0	47.2±55.1	44.2±55.5	11.3±11.2	15.3±10.3	16.6±6.2	9.8±5.0	10.5±2.7	7.7±3.7

*登録時 vs. 6ヶ月後 p<0.05.