

研究報告書表紙

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

「糖尿病性網膜症・下肢壊疽等の総合的な重症度評価の作成と合併症管理手法に関する研究」

平成 2 8 年度 総括研究報告書

研究代表者 羽田 勝計

平成 2 9 ( 2 0 1 7 ) 年 5 月

研究報告書目次

目 次

I . 総括研究報告	
糖尿病性網膜症・下肢壊疽等の総合的な重症度評価の作成と 合併症管理手法に関する研究（羽田 勝計） .....	1
. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	7

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）  
総括研究報告書

「糖尿病性網膜症・下肢壊疽等の総合的な重症度評価の作成と合併症管理手法に関する研究」

研究代表者 羽田 勝計 旭川医科大学 内科学講座 病態代謝内科学分野 客員教授

研究要旨

我が国で糖尿病網膜症による硝子体手術や失明に至るなどの高度眼合併症症例、下肢血行再建術や下肢切断に至る下肢壊疽症例の正確な統計はない。さらに、両合併症を総合的に評価した検討は少ない。本研究の目的は、日本糖尿病学会を中心に日本糖尿病合併症学会、日本糖尿病眼学会などの学会が多面的に協力して、我が国発のエビデンスを導き出し、それに基づき各学会が協力して、標準化した評価法と治療のガイドラインの提案・作成に寄与することである。

目的達成のため、1) 糖尿病網膜症と下肢病変（重症足感染症や高齢者の足病変を含む）に対する実態調査（2016年度モデル地区詳細調査、2017年以降全国専門医施設へのアンケート調査） 2) 糖尿病網膜症の重症化および下肢病変の前向きコホート研究（各研究施設で糖尿病関連コホート研究に参加中の患者） 3) 壊疽発生症例（血行再建術例）とそれにマッチする非壊疽発生症例のデータを集積し、糖尿病足病変の発生や重症化を促進する因子の解析（2016年） 4) レーザースペックル血流計を用いた下肢血流障害の早期発見検査法の開発と網膜血流障害と関連性の検討（2016-2018年）；の4プロトコールを実行する。なお、前向き研究においては、インフォームド・コンセントを得られた患者に対して行う。後ろ向き研究においては、診療記録からのデータ抽出を中心に行う。得られた情報や成果を社会に発信する。それぞれのデータは匿名化し、個人情報漏洩しないよう細心の注意を行う。

糖尿病網膜症の重症化および下肢病変に対する多施設前向き大規模コホート研究は我が国では初であり、その因子を解析することで、糖尿病治療に対する社会的な啓蒙活動に結びつくと考えられる。さらに得られた結果に基づき、治療介入することで、重症合併症の発症・進展を抑制し、社会・医療資源を他の疾患への対策など有効に活用出来る可能性がある。

糖尿病下肢病変（壊疽、潰瘍）の発生や重症化を促進する因子の解析することで、重症合併症の進展抑制における医療体制（病診連携、病病連携、診療科間連携）を構築する。加えて、診断、治療、医療連携のアルゴリズムを提案することができる。

## 研究分担者

植木 浩二郎	(国立国際医療研究センター研究所・糖尿病研究センター・センター長)
小椋 祐一郎	(名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授)
吉田 晃敏	(旭川医科大学・学長)
河野 茂夫	(国立病院機構京都医療センター-WHO 糖尿病協力センター・臨床研究センター・センター長)
守屋 達美	(北里大学・健康管理センター・教授自由が丘横山内科クリニック)
横山 宏樹	(自由が丘横山内科クリニック・理事長・院長)
西條 泰明	(旭川医科大学・健康科学講座・教授)
馬場園 哲也	(東京女子医科大学・糖尿病センター・准教授)
長岡 泰司	(旭川医科大学・眼科学講座・准教授)
荒木 信一	(滋賀医科大学・内科学講座・助教)
安孫子 亜津子	(旭川医科大学・内科学講座病態代謝内科学分野・講師)
高原 充佳	(大阪大学・大学院医学系研究科内分泌代謝内科・寄附講座助教)
飯田 修	(関西労災病院・循環器内科・副部長)
藤田 征弘	(旭川医科大学・内科学講座病態代謝内科学分野・助教)

## A. 研究目的

糖尿病の治療目標は、健康な人と変わらない日常生活の質(QOL)の維持、健康な人と変わらない寿命を確保することである。我が国の糖尿病臨床医による糖尿病データマネジメント研究会の報告では、糖尿病患者の血糖コントロールは、2002年での平均HbA1cは7.46%であったが、2013年には7.00%と改善している。また、2014年糖尿病による新規透析導入は43.5%と減少しつつある。したがって、糖尿病診療による血糖管理や血圧管理の徹底が、このような良好な結果を導き出している可能性があると考えられる。

一方、糖尿病の治療介入が不十分であったり、その時期が遅延したりすることで重篤な合併症を引き起こす患者がまだまだ多いのも現実である。特に網膜症による視力低下・失明や下肢壊疽など下肢病変による下肢切断は、患者のQOLを低下させるだけでなく、多くの医療・社会資源を必要とする。したがって、網膜症や下肢病変を早期に発見するだけでなく増悪因子を検索することは、重要な厚生福祉施策課題である。

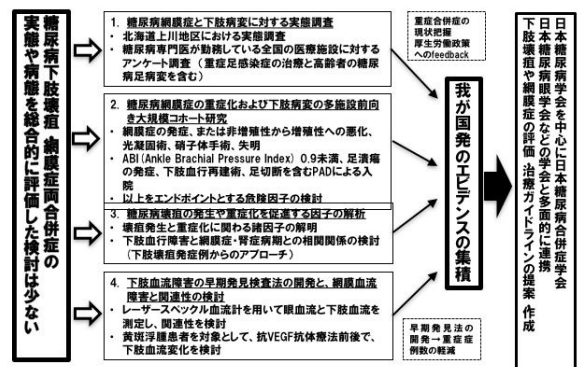
日本人2型糖尿病患者を対象としたJDCS研究において、網膜症の発症率、進展率はそれぞれ千人あたり38.3、21.1と報告されているが、硝子体手術例や失明に至った例などの高度眼合併症の統計はない。一方、平成19年度の国民栄養調査では、0.7%の糖尿病患者で下肢病変を有すると報告されており、糖尿病患者の下肢切断後の生命予後は極めて不良である。しかし、我が国での下肢血行再建術数や下肢切断数(切断範囲を含めて)、重症足感染症(骨髄炎、ガス産生壊疽)の統計はない。さらに、下肢病変・網膜症を血流から総合的に評価した検討は少ない。

本研究の目的は、日本糖尿病学会を中心に日本糖尿病合併症学会、日本糖尿病眼学会(などの学会が多面的に協力して、1)糖尿病網膜症と下肢病変に対する実態調査 2)糖尿病網膜症の重症化および下肢病変の多施設前向き大規模コホート研究 3)糖尿病下肢病変(壊疽、潰瘍)の発症や重症化を促進する因子の解析 4)下肢血流障害の早期発見検査法の開

発と網膜血流障害と関連性の検討を実行する。そのうえで、これらの検討から我が国発のエビデンスに基づき各学会が協力して、標準化した治療のガイドラインを作成に寄与する。

## B. 研究方法

### 研究の概略



## 1. 糖尿病網膜症と下肢病変に対する実態調査

### A) 旭川を中心とする北海道上川地区における実態調査(2016年度)

2015年4月～2016年3月における下肢潰瘍での血行再建、下肢切断(指のみ、踵まで、膝下、膝上)重症足感染症(骨髄炎、ガス産生壊疽)の患肢/患者数(手術数)と網膜症における、硝子体手術、眼内注射、失明の患眼/患者数(手術数)の調査を行う。

### B) 糖尿病専門医が勤務している全国の医療施設に対するアンケート調査(2017年度以降)

- 専門医療職によるフットケア外来の有無と

その規模（月例数、延べ例数）

- 内科、眼科、血管外科／形成外科の連携の有無
- 2015年4月～2016年3月の血行再建術、下肢切断術、硝子体手術、失明の各症例数調査
- 重症足感染症（骨髄炎、ガス産生壊疽）と高齢者糖尿病の足病変について全国実態調査

C) 旭川地区における糖尿病患者の網膜症、足病変、腎症に対する意識・受診状況に対するアンケート調査

旭川地区の医療機関に受診中の患者に、糖尿病と合併症（特に網膜症・足病変・腎症に対する意識調査、受診頻度、検査頻度の調査）に対するアンケートを行い、その結果を解析する。

2. 糖尿病網膜症の重症化および足病変の多施設前向き大規模コホート研究

- 対象患者：各研究施設で糖尿病関連コホート研究に既に参加中で、ベースラインに網膜症が検出され、ABI（足関節上腕血圧比）または頸動脈IMTを測定している糖尿病患者約1000名
- 研究施設：旭川医科大学、京都医療センター、自由ヶ丘横山内科クリニック、北里大学、東京女子医科大学、滋賀医科大学
- 解析方法：網膜症の発症、または非増殖性から増殖性への悪化、光凝固術、硝子体手術、失明、ABI 0.9未満、足潰瘍の発症、下肢血行再建術、足切断を含むPADによる入院をエンドポイントとして、イベント発生までの期間、危険因子をCox比例ハザードモデルで検討する。

\* 評価項目：網膜症病期、BMI、HbA1c、喫煙歴、血圧、eGFR、アルブミン尿、LDLコレステロール、HDLコレステロール、TG、TP、Alb、PWV、ABI、IMT、神経障害の有無、各種治療薬の有無（開始時：糖尿病型（1型または2型）、性別、年齢、罹病期間、心血管イベントの既往の有無）

3. 糖尿病壊疽の発生や重症化を促進する因子の解析

- 研究1 Fontaine IV度で既に血行再建を受けた或いは手術予定の壊疽発症症例について、罹病期間、網膜症その他の合併症の管理状況について後ろ向きの検討を行う。（約300例：2016年度）
- 研究2 血行再建が必要で手術予定された糖尿病症例の中約300名と対照として糖尿病罹病歴・性別・年齢を調整した糖尿病患者約300名。（前向き 2016-2018年度）。（いずれも関西労災病院）

➤ 壊疽発生と重症化に関わる諸因子の解明：  
2. の評価項目に加えて、壊疽発症以前の

ABI・PWV

➤ 下肢血行障害と網膜症・腎症病期との相関関係の検討

4. 下肢血流障害の早期発見検査法の開発と、網膜血流障害と関連性の検討

- 研究施設：旭川医科大学 対象：罹病歴10年以上、eGFR 60未満の2型糖尿病患者100名
- 研究1 2型糖尿病患者では網膜症発症早期から網膜血流が低下すること、腎機能低下に関連することが報告されている。下肢壊疽と網膜症の関連性について血流に着目し、レーザースペックル血流計を用いて眼血流と同時に下肢血流を測定し、その関連性について検討する。さらに、同血流計をABIやSPP（皮膚組織灌流圧）と比較し有用性を確認する。（2016-18年度）
- 研究2 2型糖尿病の黄斑浮腫患者を対象として、抗VEGF抗体療法前後で、下肢血流に悪影響を及ぼさないか、全身VEGF濃度と眼血流および下肢血流を同様に測定し検討する。

（倫理面への配慮）

前向き研究においては、糖尿病関連コホート研究にすでに参加しているインフォームド・コンセントの得られた患者に対して行う。

後ろ向き研究においては、診療記録からのデータ抽出を中心に行う。それぞれのデータは連結不能・匿名化し（ただし各施設内では連結可能・匿名化）、個人情報漏洩しないよう細心の注意を払う。

研究対象者は、通常一般診療内の診療であるため、それ以上の苦痛や不利益・危険性に晒されることはない。倫理面へ十分配慮した上で、研究結果について情報公開を行う。

C. 研究結果

1) 糖尿病網膜症と下肢病変に対する実態調査

本年度は、全国調査の前段階として、研究代表者が所属する旭川市内および道北地区における実態調査を行った。

- 旭川市内の医療機関通院中の糖尿病患者に対するアンケート調査

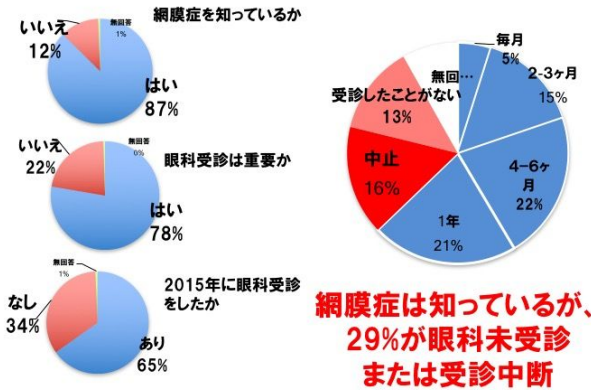
糖尿病患者における、糖尿病網膜症と下肢病変に対する実態（受診状況、検査状況）を把握するために患者向けアンケートを作成し、旭川糖尿病連携パスに参加している医療機関を中心に77施設（うち9施設糖尿病専門医（非常勤を含む）が勤務）へアンケートを依頼した。35施設から3649症例（男2108例、女1594例、不明37例；平均年齢65±12歳；罹病歴13.4±10.0年）の回答が得られた。なお、専門医が常勤である施設の症例は、糖尿病専門医療機関2834例、糖尿病学会認定教育施設1604例であり、非糖尿病専門医施設は815例であった。

網膜症に対するアンケート結果において、78%の糖尿病患者は、網膜症が糖尿病の合併症として重要であることを認識しているにもかかわらず、1年間で実際眼科に受診した患者は全体の65%に留まっていた。

( 図 1 )

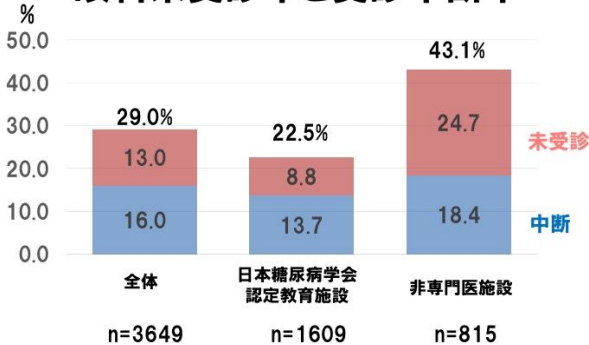
初回眼科受診の時期と眼科受診の頻度において、糖尿病専門医療機関受診 1 年以内 38%の患者が眼科を受診したが、眼科未受診者が 23%もいることは非常に留意しなければならない。一方、受診間隔は、63%の患者が一年に一度以上受診しているが、16%の患者が眼科受診を中断しており、全く受診していない患者を含めると 29%が眼科での定期診察ができていない。( 下、 図 1 )

### 糖尿病網膜症



糖尿病学会認定教育施設に比較し非専門医施設では、眼科未受診・中断例が、多く見られた。( 22.5% vs. 43.1% ) ( 下、 図 2 )

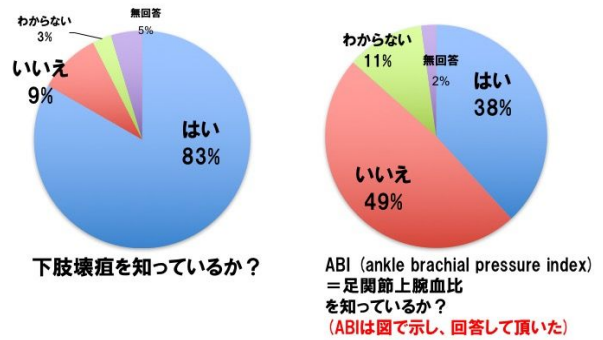
### 眼科未受診率と受診中断率



### 眼科未受診・受診中断例は、非専門医施設に多い

腎症があると答えた患者は 14.5%で、既報での腎症罹患率(腎症 2 期以上)が約 50%であるのに比較すると、その認識率は低い。足病変特に壊疽に関しては、83%の患者が下肢壊疽を知っているにもかかわらず、38%の患者のみしか ABI の検査を知らなかった(アンケート時 ABI 検査は図で表示)。( 下、 図 3 )

### 下肢壊疽とABI



### 壊疽は知っているが、検査(ABI)を知らない症例が多い

#### ● 道北地区における実態調査

平成 27 年度に下肢潰瘍での血行再建、下肢切断、重症足感染症(骨髄炎、ガス産生壊疽)の患肢/患者数(手術数)と網膜症における、硝子体手術、眼内注射、失明の患眼/患者数(手術数)の調査を行った。まず、旭川医科大学の症例について抽出した。眼科エンドポイントの症例は、硝子体手術 92 症例、99 眼であった。下肢潰瘍による血行再建は 50 肢(非糖尿病患者は 11 肢)であった。重症下肢虚血に伴う血行再建は 53 肢(非糖尿病 13 肢)で、糖尿病患者では 9 割の患者が下肢潰瘍を合併していた。下肢切断は 35 肢(非糖尿病 4 肢)であり、多くは足趾レベルであった。リスフラン関節より近位での切断が 12 肢あり、1 肢は大切断に至っている。さらに糖尿病患者下肢潰瘍における感染壊疽の併発は、14 肢(28%)、骨髄炎の併発は 16 肢(32%)であった。したがって、糖尿病症例では感染の影響も多いことが考えられる。現在、エンドポイントに至る症例が集積していると考えられる旭川赤十字病院、名寄市立総合病院などでの調査を依頼中である。

#### 2) 糖尿病網膜症の重症化および足病変の多施設前向き大規模コホート研究

症例登録の EDC システム(データシステム)を構築し、そのデモを完了した。各施設でのシステムへのデータ入力を開始した。

5 施設分の既存コホートから抽出した基礎データのまとめでは、登録患者 4558 名で眼科評価 3061 名、ABI 評価 3155 名であった。その中ですでに確認されている失明は 16 名、下肢切断は 1 名、死亡は 249 名であり、下肢切断者は糖尿病専門医療機関通院症例ではごく少数であることが判明した。尚、ABI 0.9 未満は 234 名であった。

#### 3) 糖尿病壊疽の発生や重症化を促進する因子の解析

2003 年から 2010 年の 8 年間に関西労災病院循環器内科において虚血性足潰瘍・壊疽のため血行再建術を受けた糖尿病患者を対象に、罹病期間、網膜症その他の合併症の管理状況について後ろ向きの検討を行っている。現在、データ収集中であり数値は未

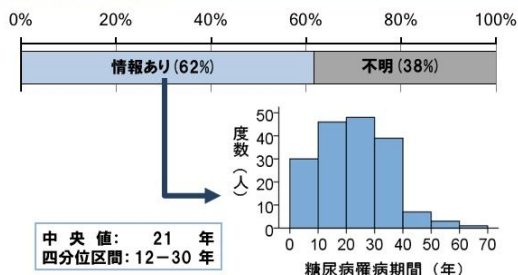
確定であるが、該当症例は 282 例（重複例を除く）であり、この中で網膜症に関する情報が診療録から入手可能であった症例は約 3 分の 1（およそ 100 例）であった。（下、図 4）

### 3. 糖尿病壊疽の発生や重症化を促進する因子の解析

#### 血行再建術を要する虚血性潰瘍を合併した糖尿病患者の実態調査

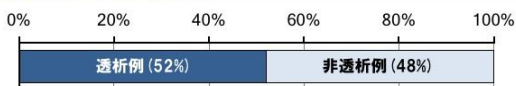
対象：下肢閉塞性動脈硬化症 (ASO) による虚血性潰瘍 (Fontaine IV度) に対して血管内治療を受けた糖尿病患者 連続 282 名

#### 結果1: 糖尿病罹病期間の分布

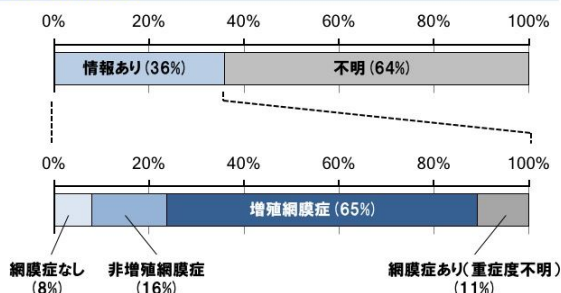


さらに、その内訳をみると、非糖尿病網膜症 (NDR) が約 1 割、単純糖尿病網膜症 (SDR) が約 1 割、前増殖糖尿病網膜症 (PrePDR)・増殖糖尿病網膜症 (PDR) (増殖停止を含む) が約 7 割、病期分類が不明のものが約 1 割という分布であった。治療中断歴・罹病期間・網膜症以外の合併症の管理状況などの項目についても、引き続きデータ収集を進めている。約半数は透析症例であり網膜症の所見もそろっている例が多い。透析自体がリスクファクターである可能性を考慮し、透析例と非透析例で分けて解析する予定である。（下、図 5）

#### 結果2: 末期腎不全 (維持透析) の頻度



#### 結果3: 網膜症の頻度



### 4) 下肢血流障害の早期発見検査法の開発と、眼 (網膜) 血流障害と関連性の検討

研究 1 (レーザースペックル血流計を用いて眼血流と下肢血流を測定) 4 名。結果: エントリーの 4 名の網膜血流量には明らかな低下を認めていない。研究 2 (黄斑浮腫症例で抗 VEGF 抗体療法前後の血流測定) 2 名。結果: 1 名は増加、1 名は減少しており、一定の傾向ではない。なお、抗 VEGF 抗体療法前後の比較において、血中 VEGF は全例で著明に低下していた。現時点までの 4 症例は非 ASO 例であるので、今後 ASO

例をエントリーしていく予定である。血清 VEGF (血清保存) は今後まとめて ELISA にて測定予定である。

### D. 考察

今回、初年度として、1) 糖尿病網膜症と下肢病変に対する実態調査 (モデル地区 (旭川市))、2) 糖尿病網膜症および足病変に関する多施設前向き大規模コホート研究 (予備調査)、3) 糖尿病壊疽の発生や重症化を促進する因子の解析 (血管内治療を受けた症例の解析)、4) 下肢血流障害の早期発見検査法の開発と、網膜血流障害と関連性の検討 (下肢血流と眼血流を測定) に取り組んだ。

まず実態調査として、患者アンケート結果から、患者の網膜症に対する知識はかなり啓発されていることが明らかになった。しかし一方で、眼科受診という行動にまで結びついていない可能性が示唆された。調査結果から、受診中断・未受診がかなりの割合で存在し、とくに糖尿病を専門としない医療機関を受診している患者にその割合が多いことが問題であると考えられる。この中断・未受診率を低下させることが、網膜症による視力低下・失明の抑制に極めて重要と考えられた。また、糖尿病による下肢壊疽は 83% の患者が認知しておりその割合は網膜症よりも多い傾向であった。しかし、下肢病変スクリーニングとしての ABI 検査は、その認知度が低かった。したがって、足病変のスクリーニングとしての ABI 測定が実臨床で十分実施されていない可能性が高い。医療機関での ABI 検査をさらに勧奨することが、足病変の発症予防に不可欠であると考えられた。

実態調査でエンドポイントに至った症例の抽出過程において、下肢潰瘍については、皮膚科での壊疽の治療管理症例が多いため、皮膚科への協力依頼も検討する必要があると考えられた。加えて、下肢血行再建例は他院からの新規紹介がほとんどのため、糖尿病治療歴や中断歴を積極的に調査する必要がある。

一方、重症下肢虚血では、ほとんどの症例で下肢潰瘍を合併していた。また、下肢潰瘍における感染壊疽の併発は約 30% であった。これらの結果は、他の研究から得られたデータとほぼ同様であった。今後、重症下肢虚血を引き起こす危険因子の解析が、重要と考えられる。今後、全国調査を糖尿病学会、糖尿病合併症学会、糖尿病眼学会などを通じて実施するとともに、健保データを用いて網膜症、下肢壊疽などの悪化因子の解析も行う。

糖尿病網膜症の重症化および足病変の多施設前向き大規模コホート研究では、データシステムの構築が終了し、コホートデータの入力を開始している。28 年度登録で 3 年間の前向きコホートと、既存コホートのヒストリカルコホートを行い、病態の悪化因子を検索して行く。

糖尿病壊疽の発生や重症化を促進する因子の解析の検討では、虚血性潰瘍 (Fontaine IV 度) に対して血管内治療を受けた糖尿病患者の約半数は慢性腎不全で透析中であり、網膜症も増殖網膜症へ至っている患者が多かった。このことから、腎症の進展が、下肢病変や網膜症の進展とかなり連携していることが予想される。

今後の本研究の課題として、「総合的な合併症の管理手法」という課題が課されている。したがって、下肢病変や網膜症のみならず、糖尿病腎症を含めて、

これらの合併症発症・進展のリスクを推定できるマーカーの検索を行って行く予定である。

E. 結論

本年度の検討から、眼科やABI検査に対して、未受診（検査をしない）や受診中断が、糖尿病網膜症・下肢壊疽などの悪化要因である可能性が高いことが示唆された。平成29～30年度の研究でさらに明らかにして行く。加えて、腎症を含めた合併症の総合的な管理手法を確立して行く。

F. 健康危険情報

本研究における、健康危険に関わる報告はない。

G. 研究発表（全員分）

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

H. 知的財産権の出願・登録状況（全員分）

（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

作成上の留意事項

1. 「A. 研究目的」について

・厚生労働行政の課題との関連性を含めて記入すること。

2. 「B. 研究方法」について

(1) 実施経過が分かるように具体的に記入すること。

(2) 「（倫理面への配慮）」には、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意（インフォームド・コンセント）に関わる状況、実験に動物に対する動物愛護上の配慮など、当該研究を行った際に実施した倫理面への配慮の内容及び方法について、具体的に記入すること。倫理面の問題がないと判断した場合には、その旨を記入するとともに必ず理由を明記すること。

なお、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成25年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号）、遺伝子治療等臨床研究に関する指針（平成27年厚生労働省告示第344号）、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針（平成18年6月1日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知）及び申請者が所属する研究機関で定めた倫理規定等を遵守するとともに、あらかじめ当該研究機関の長等の承認、届出、確認等が必要な研究については、研究開始前に所定の手続を行うこと。

3. 「C. 研究結果」について

・当該年度の研究成果が明らかになるように具体的に記入すること。

4. 「F. 健康危険情報」について

・研究分担者や研究協力者の把握した情報・意見等についても研究代表者がとりまとめて総括研究報告書に記入すること。

5. その他

(1) 日本工業規格A列4番の用紙を用いること。

(2) 文字の大きさは、10～12ポイント程度とする。



## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
なし							

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
なし					