

別添1

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28～30年度 総合研究報告書

研究代表者 羽田 勝計

令和元（2019）年 5月

目 次

I. 総合研究報告	
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
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 11

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）
（総合）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（平成 28 年度モデル地区詳細調査、平成 29 年度以降全国専門医施設へのアンケート調査、レセプトデータ情報を用いたビックデータによる網膜症と下肢病変の治療実態の解析） 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（平成 28 年度） 4) レーザースペックル血流計および OCT アンギオグラフィー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（平成 28-30 年度）；の 4 プロトコルを実行する。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

中村 二郎	(愛知医科大学・医学部内科学講座糖尿病内科・教授)
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)
守屋 達美	(北里大学・健康管理センター・教授)
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・社会医学講座(公衆衛生学・疫学分野)・教授)
馬場園 哲也	(東京女子医科大学・内科学(第三)講座・教授)
荒木 信一	(滋賀医科大学・内科学講座：糖尿病分泌・腎臓内科・准教授)
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	(独立行政法人労働者健康安全機構関西労災病院・循環器内科・副部長)
石羽澤 明弘	(旭川医科大学・眼科学講座・講師)
藤田 征弘	(旭川医科大学・内科学講座病態代謝内科学分野・客員助教)
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)
長岡 泰司	(旭川医科大学・眼科学講座・准教授)

A. 研究目的

我が国における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。

上記の目標を達成するために、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の4課題を立案し、実行する。

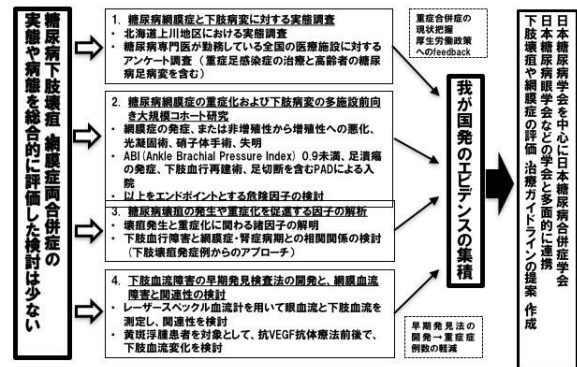
B. 研究方法

1. 糖尿病網膜症と下肢病変に対する実態調査

①-1 旭川を中心とする北海道上川地区における実態調査(平成28年度研究)

2015年4月～2016年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。

研究の概略



①-2 全国の専門医療施設に対する糖尿病網膜症と下肢病変アンケート調査(平成29-30年度研究)

①-2-1 糖尿病学会認定教育施設向けのアンケート調査

調査項目：糖尿病患者数(実数/のべ数)、糖尿病専門医/指導医数、フットケア外来の有無と患者数、透析予防管理症例患者数、眼科診療との連携(光凝固、硝子体手術、眼内注射)、下肢切断症例・下肢血行再建数・ABI測定症例数(平成28年度の統計)

①-2-2 糖尿病眼学会会員向けアンケート調査

調査項目：網膜症に対する光凝固、硝子体手術、糖尿病黄斑腫に対する眼内注射(症例数、実施眼数；平成28年度の統計)

①-2-3 血行再建術実施施設向けアンケート調査

調査項目：糖尿病患者で下肢血行再建をうけた症例数、重症下肢虚血肢（安静時痛、潰瘍壊死）で下肢血行再建をうけた症例数、下肢血行再建をうけた症例のうち、糖尿病腎症による慢性腎不全で血液透析を施行している患者数、下肢切断術を受けた患者数、大切断（足関節をこえるもの；股関節、大腿、膝下、サイム切断含む、小切断（足部に限るもの；足趾、中足骨、リスフラン、ショパール離断など）、感染壊疽（骨髄炎、ガス産生壊疽）の症例数（WIFI 分類 FI2 以上）（症例数、実施；平成 28 年度の統計）

①-3 レセプトデータ情報を用いたビックデータによる網膜症と下肢病変の治療実態の解析

研究方法：国立国際医療センターを中心に 374 万人分の社会保険のレセプトデータ（JMDC 社）を用いて網膜症と足病変の発生数と発症率を調査する。加えて重症化に至る背景因子を検索する。さらに、可能なら国民健康保険のレセプトデータを入手し同様の検討を行う。

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索され、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

研究施設：旭川医科大学、自由が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

③-1 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の後ろ向きの検討（平成 28 年度）

③-2 血行再建が必要で手術予定された糖尿病症

例の前向き検討（平成 30 年度）

手術予定症例約 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。下肢血行障害と網膜症・腎症病期との相関関係を検索。

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

④-1 2 型糖尿病患者におけるレーザースペックル血流計および OCT アンギオグラフィーを用いた、網膜（眼）血流と下肢血流の検討

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や OCT アンギオグラフィー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。

④-2 全身 VEGF 濃度と眼血流および下肢血流の検討。

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を検証する。

（倫理面への配慮）

研究の実施にあたり、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

①-1 旭川を中心とする北海道上川地区における実態調査（平成 28 年度研究）

A 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

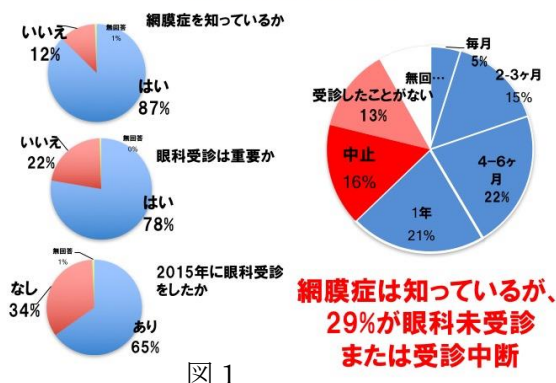
糖尿病患者における、糖尿病網膜症と下肢病変に対する実態（受診状況、検査状況）を把握するために患者向けアンケートを作成し、旭川糖尿病連携パスに参加している医療機関を中心に 77 施設（うち

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3,649症例(男2,108例、女1,594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1,604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)

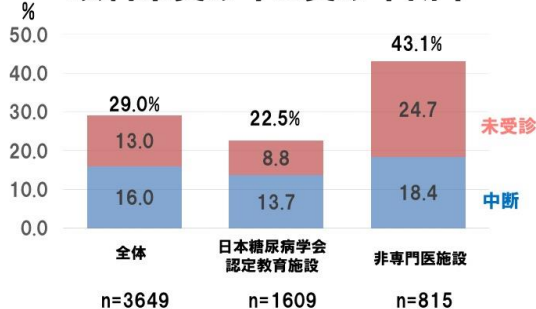
初回眼科受診の時期と眼科受診の頻度において、糖尿病専門医療機関受診1年以内38%の患者が眼科を受診したが、眼科未受診者が23%もいることは非常に留意しなければならない。一方、受診間隔は、63%の患者が一年に一度以上受診しているが、16%の患者が眼科受診を中断しており、全く受診していない患者を含めると29%が眼科での定期診察ができていない。(図1)

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

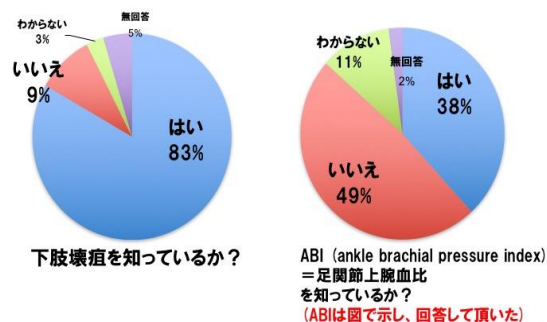


眼科未受診・受診中断例は、非専門医施設に多い

図2

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。(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

図3

B 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。

①-2 全国の専門医療施設に対する糖尿病網膜症と下肢病変アンケート調査

①-2-1 糖尿病学会認定教育施設向けのアンケート調査

研究班でアンケートを作成した。アンケート作成後、日本糖尿病学会の理事会でアンケート施行の承認を得た。また、糖尿病学会認定教育施設のリストの使用の申請し、許可を得た。

平成 29 年 11 月 20 日に糖尿病認定教育施設 818 施設（I 686 施設、II 34 施設、III 7 施設、教育関連施設 66 施設、連携教育施設 25 施設）へ発送した。328 施設（内、小児科 10 施設を含む）より回答（40.0%）を得た。実態をより正確に把握するため、平成 30 年 3 月に糖尿病認定教育施設 826 施設（I 692 施設、II 36 施設、III 7 施設、教育関連施設 66 施設、連携教育施設 25 施設）へアンケート結果の中間報告を送付し、加えて未回答施設にアンケート回答を再依頼した。193 施設より追加回答を得た。（但し、一部重複を含む）

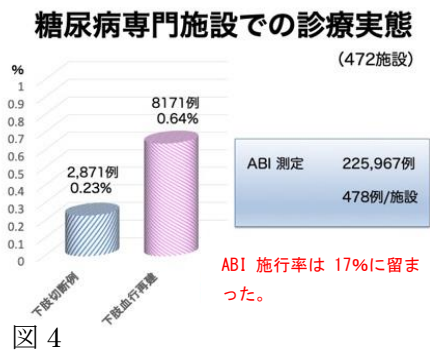


図 4

平成 28 年度 1 年間の糖尿病患者数は、のべ 7,553,538 人、実数 1,273,103 人であり、全国の糖尿病総患者数が 316 万人強と推算されていることから約 1/3 を網羅していた。また 1 施設あたり 2,731 人で、患者 1 人あたり年間 6.9±4.2 回受診していた。下肢切断例は 2,871 例(0.23%)で、血行再建術例 8,171 例 (0.64%)であった。一方、ABI 測定は 1 施設あたり 478 例で施行率は 17%に留まり、さらなる施行率の増加が望まれる。（図 4）

フットケア外来は 365 施設 (77.3%)、透析予防外来は 314 施設 (66.5%)と実施が少なかった。

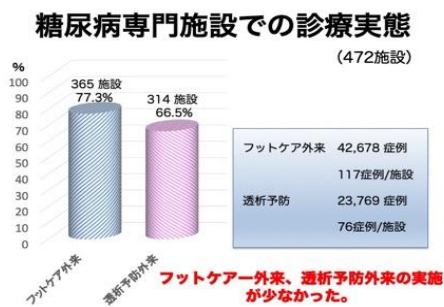


図 5

一方、眼科は 395 施設 (83.6%) で併設され、光凝固術は 375 施設 (79.4%) でほとんどの眼科併設施設で施行されている。一方、硝子体手術は 298 施設 (63.1%) に留まっており、糖尿病専門施設でも高度眼合併症に対応

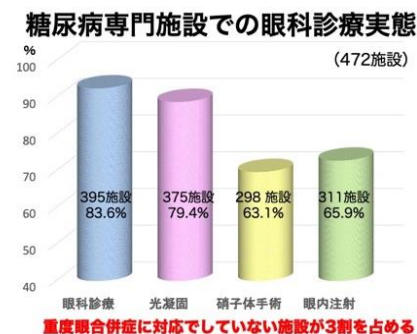


図 6

が不十分である可能性示唆された。抗 VEGF 薬などの眼内注射を施行している施設は 65.9%であり、硝子体手術施行施設よりやや多かった。（図 6）

①-2-2 糖尿病眼学会会員向けアンケート調査

研究班でアンケートを作成した。アンケート作成後、日本糖尿病眼学会の理事会で承認を得た。糖尿病眼学会正会員（818 名）に対してのアンケートを発送し、現在 140 施設より回答を得た。さらに、未回答施設に再アンケートの依頼を送り 146 施設より回答を得た。（重複を含む）最終 249 施設からの回答となった。

表 1 は、糖尿病網膜症に対する手術・処置数を示す。

また表 2 は、糖尿病学会認定教育施設向けのアンケートと突合できた施設 59 施設（392,916 例）のデータをまとめたものである。

表 1 糖尿病網膜症に対する手術・処置数

光凝固術	9,167 例	16,172 眼
硝子体手術	5,500 例	7,245 眼
抗 VEGF*	7,649 例	14,819 眼
ステロイド*	3,936 例	5,478 眼

* 眼内注射術

表 2 糖尿病学会認定教育施設向けのアンケートと突合できた施設 59 施設での手術施行率

光凝固術	4,301 例 (1.10%)	8,403 眼
硝子体手術	3,281 例 (0.84%)	4,525 眼
抗 VEGF*	3,872 例 (0.99%)	8,965 眼
ステロイド*	1,686 例 (0.43%)	2,668 眼

* 眼内注射術

光凝固術に比べて、重症例でまた施行施設が限られる硝子体手術件数は少ない傾向を認めた。硝子体手術より侵襲が少ない眼内注射の症例数が増加している。ステロイド治療に比べ、保険診療ができるようになった抗 VEGF（抗体）注射数が光凝固術の数に匹敵するほどの施行数であった。重症眼合併症により眼科的処置が必要な患者は、約 1%に上り、失明予防にはさらなる対策が必要である。

①-2-3 血行再建術実施施設向けアンケート調査

研究班でアンケートを作成し血管再建に特化した質問を加え改訂した。飯田分担研究者と旭川医科大学外科学講座 東教授（研究協力者）が主宰する SPINACH 研究会の 26 施設にメールにてアンケート

トを依頼した。最終的に 10 施設から回答を得て、糖尿病足病変血行再建症例 963 症例（うち透析症例が 482 症例：51.8%）について報告する。再建の内訳は跛行肢 41.3%で、重症虚血肢が 58.7%であった。

大切断に至った症例は全て重症虚血肢で、13.5%に上った。小切断は全血行再建例の 24.6%で、重症虚血肢では 41.9%と半数弱に上った。感染壊疽合併率も重症虚血肢でより高頻度で、全血行再建例で 23.9%に対し、重症虚血肢では 40.8%であった。

①-3 レセプトデータ情報を用いたビックデータによる網膜症と下肢病変の治療実態の解析

国立国際医療研究センターを中心に検討している。374 万人分の企業健保組合のレセプトデータ (JMDC Claims Database) を用いて網膜症と足病変の発症率を調査した。2005 年 1 月から 2006 年 3 月までのデータを用いて、糖尿病薬が新たに開始されたと思われる患者（保険加入日もしくは健保組合が JMDC と契約してデータを取得し始めた日から半年以内に糖尿病薬処方がなく、その後に処方開始になった患者）を抽出し、網膜光凝固術、硝子体手術、四肢切断術の治療発生率を計算し、また、多重ポアソン回帰分析によってリスク因子を検討した。

結果として JMDC データベース全被保険者は 3,740,239 人で、期間全体での新規糖尿病発症者は 37,329 名であった。網膜症凝固術の発生率は全体で 5.46/千人年、硝子体手術の発生率は 1.21/千人年、四肢切断術の発生率は 0.36/千人年であった。因子としては、女性、高齢、初回処方にインスリンありが有意に治療発生（特に眼科治療発生）と関連があった。

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

ベースラインデータは昨年の成果報告時点で 3,583 症例（男性 2,246 名女性 1,337 名）が参加施設よりデータベースに登録されていたが、症例の登録が増加したため 4,809 症例（男性 2,959 名女性 1,850 名）となった。その後データの精査を行い、コホート登録時の条件で、最終的には 4,682 名（男性 2,885 名、女性 1,797 名）が解析対象となった。コホート開始年は 1996 年から 2015 年。年齢 60.3 ± 11.3 歳で、糖尿病罹病期間 9.9 ± 8.9 年、BMI 25.3 ± 4.3 kg/m²、HbA1c 8.3 ± 1.9 %で、インスリン使用症例（併用を含む）は 29.1%であった。また降圧薬、脂質治療薬の内服率はそれぞれ、49.6%、36.5%であった。

網膜症では網膜症なしが 60%を占める一方、光凝固 780 例、硝子体手術 277 例、前増殖 + 増殖網膜症で 20%を占めていた。また黄斑浮腫が 192 例に認められた。一方、下肢の虚血を示唆する ABI 0.9 未満は約 3%とかなり少なく、0.9-1.0 の境界領域の患者を合

わせても約 10%前後で決して多数ではなかった。

腎症については腎症 2 期以上が 40%であり、全体の平均尿アルブミンに中央値は、20.7 mg/gCr であった（平均 246.8 mg/gCr）。推定糸球体濾過率 (eGFR) は、平均で 77.0 ml/min/1.73m²であった。

ヒストリカルコホートについては、コホート登録日から 2016 年度、または各コホート終了時点までで平均観察期間は 6.9 年であった。コホート登録日以前のアウトカム発症日であるイベントを削除し、それぞれのアウトカムのコホート期間内新規発症数および死亡を図 4 に示す。失明は 0.13%、下肢切断は 0.58%であり決して多い数ではなかった。一方で、網膜症の発症と進展は 11.9%の患者で認められ、ABI 1.0 未満となった者は 11.7%で認められた。

ヒストリカルコホート アウトカム

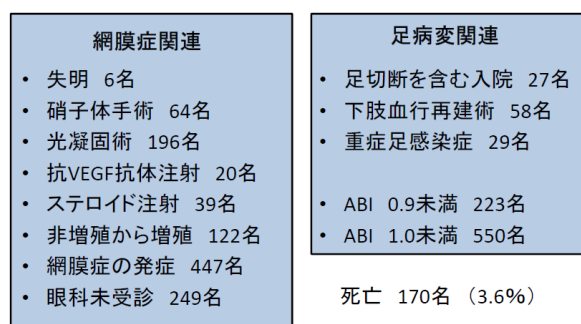


図4

網膜症関連複合アウトカムの発症に関連のある因子として、アウトカム発症群では、インスリン治療、血清アルブミン値低値、脂質異常症の治療薬使用者が有意に多かった。Cox ハザード解析では、糖尿病罹病期間、収縮期血圧、eGFR、血清 HDL-c 値、血清 LDL-c 値が有意な関連因子であった。

足病変関連複合アウトカムの発症に関連のある因子として、アウトカム発症群では、女性、飲酒、尿中アルブミン 30mg/gCr 以上、インスリン治療、網膜症あり、高齢、糖尿病罹病期間が長い、収縮期血圧高値、eGFR 低値、血清アルブミン低値、血清 HDL-c 値低値、血清 LDL-c 値高値が有意に多かった。Cox ハザード解析では、高齢、女性、喫煙、網膜症、血清 HDL-c 値、血清 LDL-c 値が有意な関連因子であった。

なお、前向きコホートについては、2016 年度から 2018 年度のデータを収集しており、約 2,000 症例のデータを収集した。

3. 糖尿病壊疽の発生や重症化を促進する因子の解析

③-1 血行再建が必要で手術予定された糖尿病症例の後向き検討（関西労災病院にて症例登録）

虚血性潰瘍/壊疽 (Fontaine 分類第 IV 期) を呈する重症下肢虚血を有する日本人糖尿病患者の臨床的

特徴の現状を明らかにするため、後ろ向き横断研究

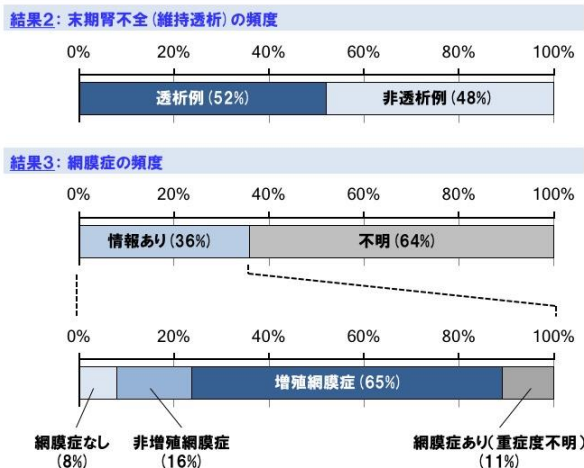


図 9

で、重症下肢虚血のため血管内治療を受けた 282 人の日本人糖尿病患者を検討した。患者年齢は 70 ± 10 歳であった。糖尿病の罹病期間の中央値は 21 (四分位範囲: 12-31) 年であった (図 8、9)。

増殖性糖尿病性網膜症、末期腎不全による維持透析、脳卒中、冠動脈疾患、慢性心不全、の有病率は 48% [95%信頼区間: 39~56%]、52% [46~58%]、34% [28~39%]、48% [42~54%]、35% [29~41%] であった。脳卒中、冠動脈疾患、および慢性心不全の有病率は、糖尿病罹病歴と有意な関連を認めなかった (すべて $P > 0.05$)。一方、増殖性糖尿病性網膜症と末期腎不全による維持透析は、糖尿病罹病期間と有意に正の相関があった (両者とも $P < 0.05$)。しかしながら、糖尿病罹病歴が 10 年未満の患者でさえも、これら合併症の罹患率は ~30% に達した。(論文にて発表)

③-2 血行再建が必要で手術予定された糖尿病症例の前向き検討 (関西労災病院にて症例登録)

虚血性潰瘍/壊疽 (Fontaine 分類第 IV 期) を呈する重症下肢虚血を有する日本人糖尿病患者の臨床的特徴の現状を明らかにすることを明らかにするため、後ろ向き横断研究で、重症下肢虚血のため血管内治療を受けた 132 人の日本人糖尿病患者を検討した。糖尿病関連合併症頻度と重症下肢虚血に至る以前の ABI 測定の有無について多重代入法で補正して評価した。

患者の平均年齢は、 70 ± 10 歳で、糖尿病罹病歴は 23 ± 12 年であった。糖尿病関連合併症頻度は総じて高く、細小血管障害、大血管障害がない患者はそれぞれ 17%、26% に過ぎなかった。進行した大血管障害は罹病歴と有意な相関は認めなかったが、細小血管障害と有意な相関を認めた。しかしながら、糖尿病と診断されて 10 年未満の患者でも 63% が少なくとも細小血管障害を認めた。一方、重症下肢虚血の発症前に ABI を測定していた患者は 32%

しかおらず、高齢者になる程測定していない患者が多かった。

したがって合併症の頻度は、糖尿病と診断されて 10 年未満の重症下肢虚血の患者でも高く、また重症下肢虚血に発症前に ABI が測定されていないことが、問題である。(論文投稿中)

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

④-1 2 型糖尿病患者におけるレーザースペックル血流計および OCT アンギオグラフィーを用いた網膜 (眼) 血流と下肢血流の検討

足血流についてはレーザースペックル血流計を用いた新しい指標である BSSP (beat strength of skin perfusion) を用いた。(図 10)

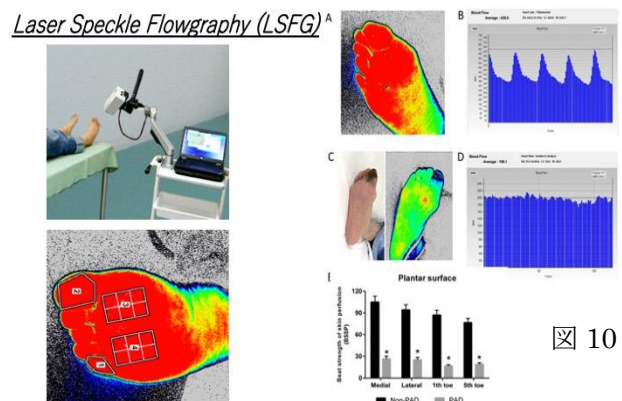
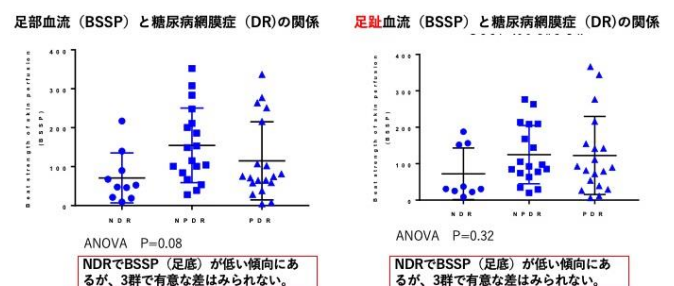


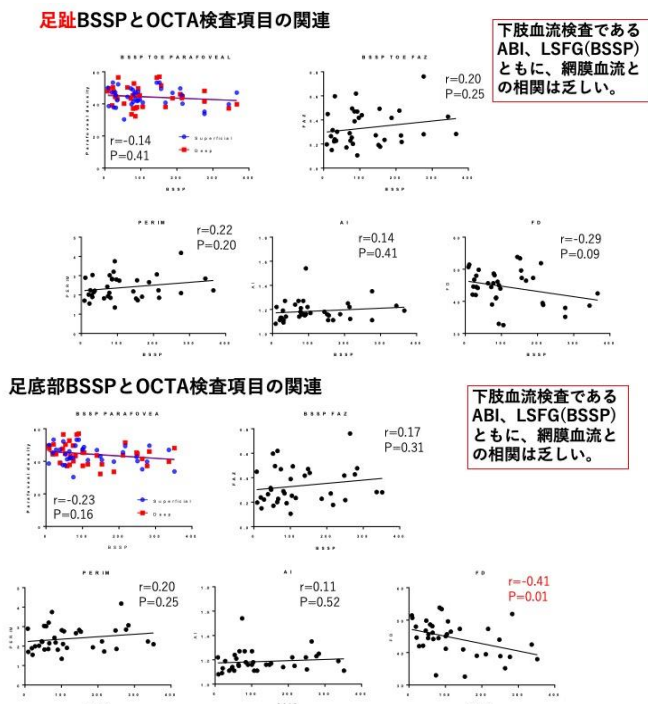
図 10

正常では血流が十分に脈拍に応じて波形が変化するが (A, B)、虚血があれば波形が平坦となる (C, D)。従って、虚血四肢では BSSP が低下する (E)。初年度の検討で、レーザースペックル血流計を用いた網膜 (眼) 血流測定法の多くの症例を短時間に評価できないことが明らかになった。そこで、網膜 (眼) 血流に関して、2 年目以降の検討では、同じ原理で網膜 (眼) 血流の測定については測定する OCT アンギオグラフィーで測定するプロトコールに変更した。OCT で評価できる定量的指標の中心窩無血管帯 (FAZ) と血管密度 (VD)、parafoveal vascular density (PVD; 傍中心窩の 1-3mm の領域血管密度) などを検討した。

残念ながら症例検討数が少ないためか、足趾および測定部の BSSP と網膜症の重症度および OCT ア



ンジオグラフィーで求められた指標との明らかな相関関係は認められていない(図 11)。リクルートした患者は比較的足病変が進んだ患者が多かった可能性があり、今後再検討が必要である。



(図 11)

④-2 全身VEGF濃度と眼血流および下肢血流の検討

10症例をエントリーし検討を行った。抗VEGF薬の投与によって血中のVEGF濃度は有意差を持って低下した。(333.6±131.5 pmol/mL vs 223.6±139.5 pmol/mL, $p=0.02$)。その際、ABIは治療前後で変化を認めなかった。また足血流の指標でレーザースペックル血流計から求めたBSSP(beat strength of skin perfusion)にも治療前後で差を認めなかった。これらの結果から、抗体VEGF薬は少なくとも下肢血流を悪化させないことが明らかになった(図 12)。

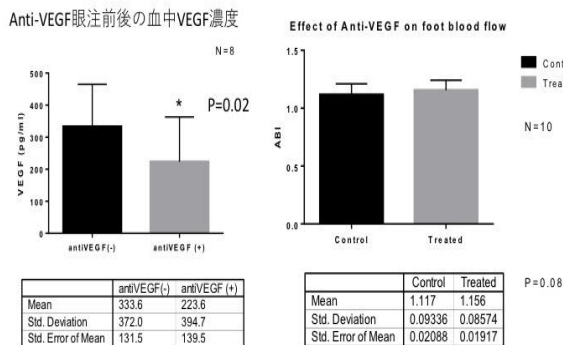


図 12

D. 考察

今回本研究では、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、糖尿病網膜症と下肢病変に対する実態調査として、北海道旭川地区で患者アンケートを行った。結果より、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。旭川地区での重症下肢虚血に関する調査では、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、後述の全国アンケートでも同様の結果であった。

続いて、全国の専門医療施設に対する糖尿病網膜症と下肢病変アンケート調査を行い、次に糖尿病実態調査から糖尿病患者における血管合併症の診療状況について明らかにした。我が国の糖尿病患者全てを専門施設で糖尿病専門医が診療するのは到底不可能であり、今回我々の調査から得られた患者背景などが我が国の診療状況を全て反映するわけではなく、やや血糖管理が困難例や合併症進行例が集積している可能性がある。とはいえ、糖尿病専門医教育施設から回答得た患者の実数1,273,103人であり、全国の糖尿病総患者数が316万人強と推算されることから約1/3を網羅しており、偏りはあるものある程度実態を反映したものと考えられる。専門医は、一人当たり1,778人の患者を年間6回診察しているが、下肢切断や結構再建術は、我が国の糖尿病に伴う足潰瘍の有病率0.7%と比較し、高めであった。一方で、フットケア外来の開設率は約80%に留まり、足病変の予防や早期発見に関して、糖尿病専門施設ですら診療体制が十分整っていない現状が明らかになった。今後、各施設がフットケア外来を

開設・充実していくことが足病変の発症抑制に必要であると考えられた。これは、腎症における透析予防指導にも同様なことが言える。眼科医に対するアンケートでは黄斑浮腫に対する抗 VEGF による治療が光凝固術に匹敵するほど増加しており、今後その数が増加することが予想される。重症網膜症にて、眼科的処置を必要とする患者は通院中患者の 1% 程度存在しており、内科～眼科間の緊密な診療連携が重要と考えられる。血行再建術の症例は半数が透析症例であり、重症下肢虚血では感染壊疽/潰瘍や下肢切断に至る割合が多かったことから、腎機能低下などリスクの高い患者の足病変のスクリーニングが重要であることが示唆された。

レセプトデータ情報を用いたビックデータによる網膜症と下肢病変の治療実態の解析では、新規糖尿病患者のうち網膜症凝固術の発生率は全体で 5.46/千人年、硝子体手術の発生率は 1.21/千人年、四肢切断術の発生率は 0.36/千人年であった。これはベースになる健保データが社会保険であるが、今後国民保険を含めたデータの収集が望まれる。ただしセレクションバイアスとして、今回抽出した糖尿病患者はインスリンを含む糖尿病薬を処方されている患者に限定されていること、社会保険加入者が対象であり高齢者（定年後の）があまり含まれず壮年～中年層を中心としていること、労働者の性差（男>女）が挙げられる。そのほかに、健康障害（例えば、腎症が進行して透析導入、網膜症による視力が低下）のため仕事が続けられないため、健康保険から国民健康保険へ移行するため統計には出てこない可能性がある。ただその中でも、インスリン使用者で光凝固術施行率が高く、糖尿病の病期が進みインスリンの適応になる患者は、合併症の進行も十分留意する必要があることを示唆している。今後、国民健康保険のビックデータも活用して検討が望まれる。

大規模コホート研究では、もともと網膜症を合併している症例が 34%、腎症第 2 期以上が 40% と比較的高率に合併していた。それに対して ABI 0.9 未満は約 3%、0.9-1.0 の境界領域の患者を合わせても約 10% 前後で決して多数ではなかった。ヒストリカルコホートの結果から、平均観察期間は 6.9 年で、失明や下肢切断は 1% 未満とその発症は少なく、網膜症の発症と進展、ABI 1.0 未満となるものが各々約 12% で認められた。網膜症および足病変の複合アウトカムの発症に関しては、それぞれで有意に関連する因子は異なっていたが、インスリン治療であること、血清アルブミン値低値、また血清 HDL-c 値および血清 LDL-c 値が両アウトカムに共通した因子であった。今後、今回の研究課題を通じて構築したデータをさらに解析し、腎合併症を含めた網膜症と足病変の発症や重症化の要因を解析していく予定である。

糖尿病壊疽の発生や重症化を促進する因子の解析では、虚血性潰瘍/壊疽は大血管障害よりも網膜症細小血管障害の合併が多いこと、また透析を含む末期

腎不全と併発が多いことが明らかになった。糖尿病診断後 10 年未満に虚血性潰瘍/壊疽が発症し、それまでに ABI 測定が行われていない患者がかなりの割合にいることは、患者が糖尿病と診断されていなかった可能性が高く、足病変の発見にはまず糖尿病の早期診断が重要であることが示唆された。その上で足病変早期発見のために定期的な ABI 測定が重要であることも考えられる。

レーザースペックル血流計および OCT アンジオグラフィを用いた網膜（眼）血流と下肢血流の検討について、網膜（眼）血流については昨年度の研究ではレーザースペックル血流計を用いていた。しかし、機器が古くなってきたこと、測定の煩雑性、患者あたりに要する測定時間の長さなどスクリーニング検査としては問題点も多く、今年度よりほぼ同じ原理による OCT アンジオグラフィによる測定に変更した。現在測定数について症例数を集積中である。

抗 VEGF 薬は前述のように黄斑症を含む糖尿病網膜症の新しい治療として定着しつつあるが、全身への影響については検討がなかった。今回抗 VEGF 薬は血中の VEGF 濃度を低下させるが、下肢血流は低下させなかった。糖尿病の下肢病変では VEGF が下肢血流を改善することが知られているが、抗 VEGF 薬が下肢病変の悪化をきたさない可能性が示唆されたことは、臨床的に意義が深い。

E. 結論

今回の研究で、糖尿病血管合併症として糖尿病性腎症を含めた網膜症と足病変の我が国での患者実態、治療状況、さらに重症化に至る悪化因子について検討してきた。一方で、それぞれの合併症に対して今日糖尿病合併症の総合的な重症度評価には、単一の評価項目ではなく、臓器各々の評価が重要であり、その結果に基づいた対策を講ずるべきであると考えられる。

F. 健康危険情報

本研究に関わる、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

羽田勝計(統括委員長), 糖尿病ガイドライン 2016, 日本糖尿病学会編・著, 南江堂, 2016

羽田勝計(日本糖尿病学会代表委員), 高齢者糖尿病診療ガイドライン 2017, 日本老年医学会・日本糖尿病学会編・著, 南江堂, 2017

M. Takahara, O. Iida, Y. Fujita, M. Haneda. 'Clinical characteristics of Japanese diabetic patients with critical limb ischemia presenting Fontaine stage IV' *Diabetol Int. in press* 2019

2. 学会発表

藤田征弘、羽田勝計：患者アンケートによる旭川地区における糖尿病網膜症と下肢病変に対する実態調査. 第32回日本糖尿病合併症学会, 東京, 2017

藤田征弘、羽田勝計：糖尿病専門医療施設における糖尿病性網膜症・下肢壊疽等に対する診療の実態調査. 第33回日本糖尿病合併症学会, 東京, 2018

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

特記すべき事項なし

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
羽田勝計 (統括委員長)	糖尿病診療ガイドライン 2016	日本糖尿病学会 編・著	糖尿病診療ガイド ライン2016	南江堂	東京	2016	
羽田勝計 (日本糖尿病学 会代表委員)	高齢者糖尿病診療ガイド ライン2017	日本老年医学 会・日本糖尿病 学会編・著	高齢者糖尿病診療 ガイドライン2017	南江堂	東京	2017	

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
M.Takahara, O. IidaY. Fujita, M. Haneda	linical characteristics of Japanese diabetic patients with critical limb ischemia presenting Fontaine stage IV	Diabetology I nternational		doi.org/1 0.1007/s1 3340-018- 0387-6	2019