

32 高齢者糖尿病を対象とした動脈硬化危険因子に対する前向き大規模臨床介入研究

研究代表者名： 井藤英喜¹

共同研究者名： 大橋靖雄²、柏木厚典³、山田信博⁴、横野浩一⁵、梅垣宏行⁶、三浦久幸⁷、大庭建三⁸、
荒木 厚⁹、飯島勝矢¹⁰

施設名： 東京都多摩老人医療センター¹、東京大学大学院医学系研究科健康科学・看護学²、滋賀医科大学内科学第3講座³、筑波大学臨床医学系内代謝・内分泌内科⁴、神戸大学医学部老年医学講座⁵、名古屋大学医学部老年科⁶、国立中部病院・長寿医療センター内科⁷、日本医科大学老人科⁸、東京都老人医療センター内分泌科⁹、東京大学大学院医学系研究科加齢医学講座¹⁰

研究目的

日本には690万人の糖尿病が存在し、そのうち40%(260万人)は65歳以上と推定されている。このように多数存在する高齢者糖尿病の治療に関し、どのような治療を、どの程度に実施すれば、血管合併症の発症を予防したり、健康寿命の延長に有効であるのかを検討した大規模臨床介入試験は世界的にみても全くない。そこで、高齢者糖尿病を強化治療群と通常治療群に分け治療を実施し、両群における糖尿病性細小血管症、動脈硬化性血管障害、死亡、入院の発生率、ADL、認知機能、うつ状態、糖尿病負担度の推移などを比較検討することにより、高齢者糖尿病における治療の有効性と、妥当な治療のあり方を明らかにすることとした。

研究方法

HbA_{1c}が7.5%以上、あるいは血圧、血清脂質あるいは体重が強化治療群における管理目標に達していないHbA_{1c}が7.0–7.5%の65歳以上の症例を登録する。登録後、1月以内に、年齢、性、糖尿病治療法、HbA_{1c}、血清脂質(総コレステロール、トリグリセライドおよびHDL-コレステロール)、血圧、糖尿病性細小血管症および動脈硬化性血管障害の有無、高脂血症および高血圧の有無および施設を割り付け因子として症例を通常治療群と強化治療群の2群に分ける。強化治療群においては、体重はBMI: 25 kg/m²、HbA_{1c}: 6.5%、血圧: 130/85 mmHg、血清総コレステロール: 冠動脈疾患(-)例では200 mg/dl、冠動脈疾患(+)例では180 mg/dl、LDLコレステロール: 冠動脈疾患(-)例120 mg/dl、冠動脈疾患(+)例では100 mg/dl、トリグリセライド: 150 mg/dl以下、HDLコレステロール: 40 mg/dl以上を目標とした治療を行ない、一方通常治療群では現行の治療を継続する。これら2群の症例を前向きに追跡し、両群における糖尿病性細小血管症、動脈硬化性血管障害の発症、進展の有無、死亡、入院の有無、ADL、認知機能、うつ状態、糖尿病負担度の推移を比較検討する。このような検討から、高齢者糖尿病において、血糖、血圧、脂質管理のいずれがよりおおきなメリットをもたらすか、さらにそれぞれの妥当な管理目標を明らかにする。尚、ADL、認知機能、うつ状態、糖尿病負担度の測定には、それぞれ老研式活動スケール、ミニメンタルテスト、老年者うつ病スケール(GDS)、糖尿病負担度スケールを用いる。これらのスケールの測定は、2年に1度行う。尚、対象は文書での同意を得た症例とし、同意の撤回は追跡中いつの時点でも可能とした。また、1年毎に中間集計し、1群に大きなデメリットが

生じた場合は、研究を中止することとした。

研究結果

平成12年4月から12月にかけて、プロトコール、調査表、質問票、群割り付けおよびデータ管理システムについて検討した。それらが完了した平成13年3月から症例登録を開始し、登録を締め切った平成14年2月末までに全国の41施設より1,173症例が登録された。

登録1,173症例中585症例は強化治療群に、588症例は通常治療群に割り付けられた。両群における年齢、性、HbA_{1c}、血清総コレステロール、トリグリセライド、HDL-コレステロール、血圧、糖尿病治療法、糖尿病性網膜症、腎症、虚血性心疾患、脳血管障害、高脂血症薬、降圧薬服用例の頻度およびリスクの数に有意差は認めず(表1、2)、均等な割付に成功した。

表1 強化および通常治療群の年齢、HbA_{1c}、脂質および血圧値
2002.3.5 現在

強化治療群					
	N	平均値	標準偏差	最小値	最大値
年齢	585	71.9	4.6	65.0	84.0
HbA _{1c} (%)	585	8.0	0.8	7.0	12.9
総コレステロール(mg/dl)	585	202.8	34.4	85.0	338.0
トリグリセライド(mg/dl)	585	137.2	110.3	33.0	1769.0
HDL コレステロール(mg/dl)	580	57.0	19.9	4.0	203.0
血圧(収縮期)(mmHg)	585	137.4	16.1	88.0	196.0
血圧(拡張期)(mmHg)	585	75.5	9.5	48.0	119.0

通常治療群					
	N	平均値	標準偏差	最小値	最大値
年齢	588	71.7	4.7	65.0	84.0
HbA _{1c} (%)	588	8.1	0.9	7.0	14.4
総コレステロール(mg/dl)	588	202.5	34.4	92.0	368.0
トリグリセライド(mg/dl)	588	131.4	70.8	26.0	487.0
HDL コレステロール(mg/dl)	586	57.7	31.8	15.0	589.0
血圧(収縮期)(mmHg)	588	136.6	16.7	84.0	190.0
血圧(拡張期)(mmHg)	587	74.9	10.0	48.0	110.0

表2 強化および通常治療群の臨床背景

	性別*			合計
	男性	女性		
強化治療群	271	314		585
通常治療群	273	315		588
合計	544	629		1173

	糖尿病治療法*			合計
	薬物なし	経口薬s	インスリン	
強化治療群	51	357	177	585
通常治療群	53	357	178	588
合計	104	714	355	1173

	糖尿病性網膜症			合計
	なし	あり		
強化治療群	304	279		583
通常治療群	303	283		586
合計	607	562		1169

糖尿病性腎症

	なし	早期腎症	顕性腎症	合計
強化治療群	312	174	99	585
通常治療群	300	178	109	587
合計	612	352	208	1172

虚血性心疾患

	なし	あり	合計
強化治療群	498	87	585
通常治療群	492	96	588
合計	990	183	1173

脳血管障害

	なし	あり	合計
強化治療群	507	78	585
通常治療群	515	73	588
合計	1022	151	1173

高脂血症薬の使用

	なし	あり	合計
強化治療群	207	378	585
通常治療群	223	364	587
合計	430	742	1172

降圧薬の使用

	なし	あり	合計
強化治療群	308	277	585
通常療法群	312	275	587
合計	620	552	1172

HbA_{1c}*

	< 7.5%	7.5%≤	合計
強化治療群	119	466	585
通常治療群	126	462	588
合計	245	928	1173

リスクの数^{*,a)}

	0、1個	2～4個	5、6個	合計
強化治療群	97	444	44	585
通常治療群	101	443	44	588
合計	198	887	88	1173

年齢層別*

	75歳未満	75歳以上	合計
強化治療群	418	167	585
通常治療群	424	164	588
合計	842	331	1173

* 印のついたものは、動的割付で分布を考慮しているもの

^{a)} リスクの数：糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、虚血性心疾患、脳血管障害、高脂血症の有無(高脂血症薬使用の有無、ない場合は TC ≥ 200 mg/dl)および高血圧の有無(降圧剤の使用の有無、ない場合は BP130/85 mgHg 以上)の計 6 個

今後、これら2群における治療介入が、追跡中の糖尿病性細小血管症、動脈硬化性血管障害の発症、進展の有無、死亡の有無およびADL、認知機能、うつ状態、糖尿病負担度の推移にどのように影響するかを検討する予定としている。

考察

糖尿病に関する大規模臨床試験は、1型糖尿病を対象とした米国のDCCT(Diabetes Control and Complication)研究、2型糖尿病を対象としたUKPDS(United Kingdom Prospective Diabetes Study)研究、熊本(Kumamoto Study)研究がある。しかし、高齢者糖尿病を対象とした大規模臨床介入試験の報告は皆無である。また、これらいずれの研究においても、体重、血清脂質管理と血管障害発症・進展との関係についての検討はなされていない。本研究班で実施している研究は、1)世界で初めての高齢者2型糖尿病を対象とした大規模臨床介入試験である。2)血糖管理のみならず体重、血圧および血清脂質という3要因を管理し、それぞれの管理の重要性を比較検討する、3)高齢者に特有な問題であるADL、認知機能、うつ状態、糖尿病負担度低下の危険因子を検討するなどの特徴があり、極めて独創性の高い研究と考えられ成果が期待される。

結論

高齢者2型糖尿病を対象とした大規模臨床介入試験を開始した。1,173症例全国41施設より登録され、順調に大規模臨床試験が開始された。