

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）研究報告書

高齢者糖尿病の漢方薬による合併症予防の研究

主任研究者 武井泉 慶應義塾大学医学部中央検査部講師

研究要旨 糖尿病罹患患者数は年々増加の一途をたどっており、国民の 10 人に 1 人は糖尿病に罹患しているといわれている。糖尿病では、合併症の進展防止ならびに予防が重要であるが、高齢者では特に合併症の頻度が高く、大きな社会問題となっている。

漢方薬の牛車腎気丸は、高齢者の種々の疾患に頻用される薬剤、八味地黄丸を含む漢方薬で、長期に使用しても安全であることが、臨床的に証明されている。しかし、evidence based medicine(EBM)に基づいた糖尿病の合併症予防に対する漢方薬の有効性の評価はなされていない。

そこで、本研究では、高齢糖尿病患者を対象として、合併症の進展防止もしくは予防という見地から牛車腎気丸の有効性を長期にわたり検討するために、コントロールスタディを行う。牛車腎気丸の評価には眼底検査、尿蛋白のチェックといった従来の検査に加え、我々がこれまでに示してきた合併症に深く関与する種々の指標についても検討を加える。本剤の投与により高齢者における糖尿病合併症の予防が可能となれば、高齢化社会を迎える我が国の医療、福祉に大きく貢献するものと期待される。

分担研究者

1. 大前和幸
慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室教授
2. 島田朗
慶應義塾大学医学部内科学教室講師

A. 研究目的

高齢者糖尿病に対して漢方薬を投与することにより合併症の進展防止もしくは予防を図る。

B. 研究方法

【対象】 慶應義塾大学内科および関連病院通院中の糖尿病患者のうち、50-60 歳の患者を対象とする。対象人数は 300 人とし、牛車腎気丸服用群 150 名、非服用群 150 名とする。研究はコホート研究によるオープンコントロールスタディとする。

1. 臨床症状を伴う脳血管障害、心筋梗塞、狭心症、壊疽の既往を有しない。
2. クレアチニン1.3以下
3. 眼底所見は単純性網膜症まで

これらの条件の合う症例で、性別、年齢、糖尿病の罹病期間などの基礎情報をもとにコントローラー（大前）が服用群と非服用群の割り付けを行う。

【方法】

牛車腎気丸服用群ならびに非服用群は十分な外来通院糖尿病患者には研究の趣旨のインフォームド

コンセントを取った上で、コントローラーの指示に従い、服用群に対しては牛車腎気丸エキスを一日 7.5g 投与する。経過中、以下の項目を 6-12 ヶ月毎に検討する。

血糖、HbA1c、血清脂質、糖化蛋白（カルボキシメチルリジン、クロスリン、ペントシジンなど）血中ホモシステイン、NO、眼底、蛋白尿、尿中微量アルブミン、アキレス腱反射、腹部 CT を用いた大動脈硬化度及び血管狭窄度の解析

倫理面への配慮

本研究は、慶應義塾大学病院および関連病院の倫理委員会の承諾を得た後、エントリー候補者には試験の内容を十分に説明した上で、文書にて承諾を得る。

C. 研究結果

本年度は 3 年計画の 1 年目に当たり、研究を実施するに当たり研究計画を固めることに主眼を置き、研究を進めてきた。これまで我々は、高齢者を中心とした多くの糖尿病患者を対象として、合併症の解明を目的として、詳細かつ多面的に検討してきた。具体的には、1) 遺伝的背景（糖尿病、高血圧、高脂血症などの家族歴、動脈硬化に関連すると考えられている遺伝子多型（eNOS, iNOS など 12 種類））、2) 化学的指標（血中糖化蛋白（カルボキシルメチルリジン、クロスリン、ペントシジンなど）や血中ホモシステインの測定）、3) 画像及び生理学的指標（腹部 CT を用いた大動脈硬化度及び血管狭窄度の測定、尿蛋白プロファイル、振動覚閾値など）を測定したところ、上記 3 点の相互の

関連性が明らかになりつつある。このような基礎データを基盤として、本研究が多施設において実施可能であるか否かを確認するために、現在までにまず、慶應義塾大学病院内科通院患者において予備研究を開始した。その結果、多施設での研究の大まかなプロトコルの試案を作成した。

本研究は多施設による研究であり、関連施設に参加協力を要請したところ、30施設、40人の医師が参加することが決定した。その中で代表医師12人から構成される世話人会を発足させ、具体的なプロトコルや研究計画について詳細な検討を行なった。特に眼底所見については客観的評価が重要と考えられ、杏林大学眼科学教室榎田教授に依頼し、片眼4枚の写真判定に基づき糖尿病性網膜症の状態につき評価することとした。その基準は糖尿病眼学会が厚生省の要請により作成した糖尿病網膜症病期診断基準で、単純性網膜症の細かい判定基準が盛り込まれており、本研究に適しているものと考えた。また、神経障害に関しては、済生会糖尿病臨床研究センター松岡健平先生に依頼し、観察項目ならびに判定基準を設定した。

本研究においては、漢方薬投与群と非投与群で同等の血糖コントロールがなされることが重要と考えられる。前述のごとく、本研究は多施設による研究であり、各関連施設の研究担当医師の理解、協力が必要である。現在までに、参加医師の間で糖尿病患者の血糖コントロールのための治療方針を均一化するため勉強会を2回開催し、患者管理ならびに治療方針につき確認した。現在各施設における治験委員会等への申請を行っており、承認確認後にエントリー開始予定である。

D. 考察

本研究は多施設による研究であり、今年度は研究協力体制を固めることに時間を割いた。また、実施する上で、最も重要なプロトコルの作成、評価法の確立に多くの時間が使われた。さらに倫理的に患者に十分研究の主旨を説明した上で同意を取得する必要があるとあり、各施設の倫理委員会の承認を得ることが必須と考えた。慶應義塾大学医学部での倫理委員会の承認は得られており、現在他の施設でも倫理委員会等に申請を行っている状況である。

現在これらの作業が一段落し、エントリーが開始されている段階である。

E. 結論

漢方薬は臨床的には7割以上の医師に使用経験

があり、その効果は多くの医師に認められているが、経験に基づくものが多く、きちんとしたEBMで示された結果は少ない。本研究は漢方薬の効果として期待されている糖尿病合併症予防に対し、その有用性を検討する研究であり、しっかりした研究計画により進行させるべきと考え、準備段階に時間を割いた。

F. 研究発表

(学会発表)

1. 武井直之、武井泉、目黒周、江口豊寿、広瀬信義、都島基夫、猿田享男：2型糖尿病患者における動脈硬化度と危険因子、合併症の関係—CTによる腹部大動脈の石灰化率による検討—。第42回日本糖尿病学会総会 1999
2. 目黒周、武井泉、村田満、広瀬寛、光吉慶生、石井啓子、小口修司、篠原純子、竹下栄子、山本雅俊、渡邊清明、猿田享男：腎機能正常2型糖尿病患者におけるコレステロールエステル転送蛋白質(CETP)遺伝子多型と大血管合併症。第42回日本糖尿病学会総会、1999
3. 大橋徳巳、目黒周、武井直之、猿田享男、村田満、津田隆洋、片岡郁恵、早川富夫、竹下栄子、武井泉、村田満、渡邊清明：PAI-1遺伝子多型の内蔵脂肪面積とPAI-1抗原量に対する影響。第20回日本肥満学会、1999
4. 武井直之、山内晃、江口豊寿、武井泉、猿田享男、渡邊清明、都島基夫：2型糖尿病患者における内蔵脂肪と腹部大動脈石灰化率との関係。第20回日本肥満学会、1999
5. 光吉慶生、石井啓子、小口修司、竹下栄子、武井直之、目黒周、猿田享男、山本雅俊、都島基夫、武井泉、村田満、渡邊清明：2型糖尿病におけるParaoxonase(PON)遺伝子多型と動脈硬化。第46回臨床病理学会総会、1999
6. 津田隆洋、片岡郁恵、早川富夫、竹下栄子、目黒周、武井直之、猿田享男、山本雅俊、武井泉、村田満、渡邊清明：2型糖尿病におけるPAI-1遺伝子多型解析と血漿PAI-1抗原量および動脈硬化危険因子との関係。第46回臨床病理学会総会、1999

(論文)

1. Meguro S, Takei I, Murata M, Hirose H,

Mitsuyoshi Y, Ishii K, Oguchi S, Shinohara J, Takeshita E, Watanabe K and Saruta T:Cholesteryl Ester Transfer Protein Polymorphism Is Associated With Macroangiopathy In Japanese Type 2

Diabetes Mellitus. Diabetes, Vol 48, Suppl 1, A126, 1999

G. 知的所有権の取得状況

なし

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）研究報告書

高齢者糖尿病の漢方薬による合併症予防の研究

分担研究者 島田朗 慶應義塾大学医学部内科学教室講師

研究要旨 糖尿病罹患患者数は年々増加の一途をたどっており、国民の 10 人に 1 人は糖尿病に罹患しているといわれている。糖尿病では、合併症の進展防止ならびに予防が重要であるが、高齢者では特に合併症の頻度が高く、大きな社会問題となっている。

漢方薬の牛車腎気丸は、高齢者の種々の疾患に頻用される薬剤、八味地黄丸を含む漢方薬で、長期に使用しても安全であることが、臨床的に証明されている。しかし、evidence based medicine(EBM)に基づいた糖尿病の合併症予防に対する漢方薬の有効性の評価はなされていない。

そこで、本研究では、高齢糖尿病患者を対象として、合併症の進展防止もしくは予防という見地から牛車腎気丸の有効性を長期にわたり検討するために、コントロールスタディを行う。牛車腎気丸の評価には眼底検査、尿蛋白のチェックといった従来の検査に加え、我々がこれまでに示してきた合併症に深く関与する種々の指標についても検討を加える。本剤の投与により高齢者における糖尿病合併症の予防が可能となれば、高齢化社会を迎える我が国の医療、福祉に大きく貢献するものと期待される。

A. 研究目的

高齢者糖尿病に対して漢方薬を投与することにより合併症の進展防止もしくは予防を図る。

B. 研究方法

【対象】 慶應義塾大学内科および関連病院通院中の糖尿病患者のうち、50-60 歳の患者を対象とする。対象人数は 300 人とし、牛車腎気丸服用群 150 名、非服用群 150 名とする。研究はコホート研究によるオープンコントロールスタディとする。

1. 臨床症状を伴う脳血管障害、心筋梗塞、狭心症、壊疽の既往を有しない。
 2. クレアチニン1.3以下
 3. 眼底所見は単純性網膜症まで
- これらの条件の合う症例で、性別、年齢、糖尿病の罹病期間などの基礎情報をもとにコントローラー（大前）が服用群と非服用群の割り付けを行う。

【方法】

牛車腎気丸服用群ならびに非服用群は十分な外来通院糖尿病患者には研究の趣旨のインフォームドコンセントを取った上で、コントローラーの指示に従い、服用群に対しては牛車腎気丸エキスを一日 7.5g 投与する。経過中、以下の項目

を 6-12 ヶ月毎に検討する。

血糖、HbA1c、血清脂質、糖化蛋白（カルボキシメチルリジン、クロスリン、ペントシジンなど）血中ホモシステイン、NO、眼底、蛋白尿、尿中微量アルブミン、アキレス腱反射、腹部 CT を用いた大動脈硬化度及び血管狭窄度の解析倫理面への配慮

本研究は、慶應義塾大学病院および関連病院の倫理委員会の承諾を得た後、エントリー候補者には試験の内容を十分に説明した上で、文書にて承諾を得る。

C. 研究結果

本年度は 3 年計画の 1 年目に当たり、研究を実施するに当たり研究計画を固めることに主眼を置き、研究を進めてきた。これまで我々は、高齢者を中心とした多くの糖尿病患者を対象として、合併症の解明を目的として、詳細かつ多面的に検討してきた。これまでの基礎データを基盤として、本研究が多施設において実施可能であるか否かを確認するために、現在までにまず、慶應義塾大学病院内科通院患者において予備研究を開始した。その結果、多施設での研究の大まかなプロトコルの試案を作成した。

本研究は多施設による研究であり、関連施設に参加協力を要請したところ、30施設、40人の医師

が参加することが決定した。その中で代表医師12人から構成される世話人会を発足させ、具体的なプロトコルや研究計画について詳細な検討を行った。特に眼底所見については客観的評価が重要と考えられ、杏林大学眼科学教室樋田教授に依頼し、片眼4枚の写真判定に基づき糖尿病性網膜症の状態につき評価することとした。その基準は糖尿病眼学会が厚生省の要請により作成した糖尿病網膜症病期診断基準で、単純性網膜症の細かい判定基準が盛り込まれており、本研究に適しているものと考えた。また、神経障害に関しては、済生会糖尿病臨床研究センター松岡健平先生に依頼し、観察項目ならびに判定基準を設定した。

本研究においては、漢方薬投与群と非投与群と同等の血糖コントロールがなされることが重要と考えられる。前述のごとく、本研究は多施設による研究であり、各関連施設の研究担当医師の理解、協力が必要である。現在までに、参加医師の間で糖尿病患者の血糖コントロールのための治療方針を均一化するため、勉強会を2回開催し、患者管理ならびに治療方針につき確認した。

また、各施設の担当医師と連絡を密にとり、「患者管理」の基礎となるデータベース作成、一括評価するための眼底写真の撮影法やその回収方法、薬剤搬入方法などに関する手順につき、詳細に検討した。

現在各施設における治験委員会等への申請を行っており、承認確認後にエントリー開始予定である。

D. 考察

本研究は多施設による研究であり、今年度は研究協力体制を固めることに時間を割いた。また、実施する上で、最も重要なプロトコルの作成、評価法の確立に多くの時間が使われた。さらに倫理的に患者に十分研究の主旨を説明した上で同意を取得する必要がある、各施設の倫

理委員会の承認を得ることが必須と考えた。慶応義塾大学医学部での倫理委員会の承認は得られており、現在他の施設でも倫理委員会等に申請を行っている状況である。

現在これらの作業が一段落し、エントリーが開始されている段階である。

E. 結論

漢方薬は臨床的には7割以上の医師に使用経験があり、その効果は多くの医師に認められているが、経験に基づくものが多く、きちんとしたEBMで示された結果は少ない。本研究は漢方薬の効果として期待されている糖尿病合併症予防に対し、その有用性を検討する研究であり、しっかりした研究計画により進行させるべきと考え、準備段階に時間を割いた。

F. 研究発表

1. Takei I, Takei N, Hirose N, Murata M, Meguro S, Funae O, Ohhashi N, Shimada A, Yamauchi A, Tsushima M, Saruta T, Watanabe K: Relationship New Quantitative Image Analysis program on the computed tomography of Aorta and vascular parameters in type 2 Japanese diabetics. 1999, EASD.

2. 宮本和則、武井泉、小熊祐子、島田朗、増本真美、石田浩二、竹下栄子、渡邊清明、猿田享男、井上修二：耐糖能異常を有する正常体重者の内蔵脂肪過剰蓄積の有無による動脈硬化進展への影響。第20回日本肥満学会、1999

G. 知的所有権の取得状況

なし

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）研究報告書

高齢者糖尿病の漢方薬による合併症予防の研究

分担研究者 大前和幸 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室教授

研究要旨

本分担研究者は、研究計画に従い、漢方薬牛車腎気丸服用群と非服用群をランダムに割り付けるための最適手法について研究を行った。多施設によるこの種の介入研究では、牛車腎気丸服用以外の治療的介入の施設間格差を見込んで割付をする必要があること、牛車腎気丸の薬剤の性状から、run-in phase を設けて compliance を評価することが困難なこと、一部の施設群では患者のエントリー数が少ないことが予想され、単純な random allocation を実施すると結果的に服用群と非服用群が計画どおり割り付けられなくなってしまう可能性があること、の3つの limitation 考慮し、多施設を4施設群に分類し、男女別の計8群に層化し、15名を1ブロックとした stratified block random allocation 法を採用し、BASIC プログラム言語を用いてプログラムを自作し、割付表を作成した。

本研究全体の研究要旨については、主任研究者研究報告書参照。

A 研究目的

本年度の分担研究の目的は、研究計画に従い、漢方薬牛車腎気丸服用群と非服用群をランダムに割り付けるための最適手法を選択し、割付表を作成することである。

B 研究方法

全体の研究目的遂行のための最良手法に関する数回の全体会議における検討結果から、多施設による本介入研究では、牛車腎気丸服用以外の治療的介入の施設間格差を見込んで割付をする必要があること、牛車腎気丸の薬剤の性状から、run-in phase を設けてエントリーした患者の各々の compliance を評価することが困難なこと、開業医や小病院を含む一部の施設群では、患者のエントリー数が少ないことが予想され、単純な random allocation を実施すると結果的に服用群と非服用群が計画どおり割り付けられなくなってしまう可能性があること、が明らかとなった。この限界を克服できる割り付け手法を選択した。

C 研究結果

多施設を4施設群に分類し、男女別の計8群に層化し、15名を1ブロックとした stratified block random allocation 法を採用した。以下に使用した BASIC 言語による自

作プログラムを示す。

D 考察

施設別・男女別に、妥当な random allocation 表を作成することができた。

E 結論

本表を用いて、エントリー順に患者を服薬群・非服薬群に割り付けることになる。

F 研究発表

1. Nishiwaki Y, Takebayashi T, Omae K, Ishizuka C, Nomiya T, Sakurai H: Relationship between the blood coagulation-fibrinolysis system and the subclinical indicators of arteriosclerosis in a healthy male population. J Epidemiol 2000;(in press)

G 知的所有権の取得状況

なし