

**研究要旨** 糖尿病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類用される薬剤、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、40-70 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ている。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

平成11年度は、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、準備を進めてきた。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、尿蛋白プロフィール、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ー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、具体的なプロトコー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開催し、患者管理ならびに治療方針につき確認した。平成12年度は実際にエントリーを開始し、現在6施設から186例（投与群112例、非投与群74例）の参加があった。現在も参加施設、症例とも増えつつある段階で平成13年度中には目標の300症例を目指す。

#### 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ールの作成、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。

こうした十分な準備の上でエントリーが開始され、順調にエントリー数が増えている段階にある。

#### 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が、エントリーは順調に増加しつつある。

#### F. 研究発表

1. 武井泉、島田朗、渡辺賢治、大前和幸、平形明人、樋田哲夫、小口芳久、松岡健平：糖尿病合併症進展に及ぼす漢方薬（牛車腎気丸）の影響。第7回日本糖尿病眼学会総会講演抄録集平成13年3月：55、2001
2. 武井泉、猿田享男：疾病の成り立ちとくすり（第10回糖尿病）.調剤と情報7（1）：7-10、2001
3. Takei I, Watanabe N, Yokota A, Ishibashi M, Ishida K, Uchida H, Watanabe K: Clinical Evaluation of Glycated Albumin Measurement. Diabetes Research and Clinical Practice 50(1): 1349, 2000
4. Suzuki T, Hiroki A, Yamashita T, Miyazaki J, Takei I, Umezawa K: Enhancement of insulin-related signal transductions by a protein-tyrosine phosphatase inhibitor Et-3, 4-dephostatin in 3T3-L1 adipocytes. Diabetes 49(1):42, 2000
5. Ohashi N, Takei I, Murata M, Watanabe K, Saruta T: Relationships between the Promoter(4G/5G) Polymorphism of the PAI-1 Gene, PAI-1 Levels, Risk Factors and Complications in Japanese Type 2 Diabetes. Diabetes 49(1):93, 2000
6. Meguro S, Takei I, Murata M: Cholesteryl Ester Transfer Protein Polymorphism Is associated With Macroangiopathy In Japanese Type 2 Diabetes mellitus. Atherosclerosis (in press), 2000
7. 横田厚彦、村田満、堀井康司、坪内直美、竹下栄子、山本雅俊、都島基夫、目黒周、武井直之、猿田享男、武井泉、渡辺清明：2型糖尿病におけるMTHFR(methylenetetrahydro folate reductase)遺伝子多態と血漿ホ

モシステイン濃度. 日本臨床化学会関東支部会誌9  
(1) :10、2000

8. 児玉桂一、島田朗、春日明、中下学、鈴木竜司、武井泉、猿田享男：特発性血小板減少性紫斑病(ITP)を合併した抗グルタミン酸脱炭酸酵素(GAD)抗体陽性糖尿病の一例. 糖尿病43 (5) :2000

9. 笠谷知宏、武井泉：糖尿病と治療薬の最新知見特集  
生活習慣病の最新薬物治療を基礎から学ぶ. Pharm D  
2(4):2000

**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、40-70 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ている。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**

平成11年度は、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、準備を進めてきた。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。

平成12年度は実際にエントリーを開始し、現在6施設から186例（投与群112例、非投与群74例）の参加があった。現在も参加施設、症例とも増えつつある段階で平成13年度中には目標の300症例を目指す。

#### 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。こうした十分な準備の上でエントリーが開始され、順調にエントリー数が増えている段階にある。

#### 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が、エントリーは順調に増加しつつある。

#### F. 研究発表

1. Suzuki, R., A. Shimada, K. Konishi, and T. Saruta. 2000. Rapid remission of nephrotic-range proteinuria in a case of histologically proven diabetic nephropathy treated with an ACE inhibitor. *Diabetes Care* 23(5):708-710
2. Yamada, S., Motohashi, Y., Yanagawa, T., Maruyama, T., Kasuga, A., Matubara, R., Shimada, A., Saruta, T. NeuroD/BETA2 gene polymorphism in type 1 diabetes. *Diabetes* 49 suppl 1, A206, 2000

#### G. 知的所有権の取得状況

なし

研究要旨

本年度の分担研究の目的は、昨年度に作成した、stratified block random allocation 法により作成した漢方薬牛車腎気丸服用群・非服用群ランダム割付表に基づき、登楼されてくる患者の割り付け、登録症例および脱落症例の管理をした。2001年3月23日現在、198名が登録した。男性124名、女性74名で、男性平均年齢60.5歳（標準偏差8.0、範囲28 - 82歳）、女性平均年齢61.8歳（標準偏差7.4、範囲43 - 77歳）であり、割付人数は、男性牛車腎気丸服用群76名、非服薬群48名、女性牛車腎気丸服用群44名、非服薬群30名であった。

これらのうち、服薬中断は8名（4.1%）、いったん中断後再開が1名であった。中断の理由は、type I の糖尿病と判明したもの1名、検査拒否1名、顔面浮腫1名（牛車腎気丸との関連は不明）、患者からの申し出5名であった。

A 研究目的

本年度の分担研究の目的は、昨年度に作成した、stratified block random allocation 法により作成した漢方薬牛車腎気丸服用群・非服用群ランダム割付表に基づき、登楼されてくる患者の割り付け、登録症例および脱落症例の管理をした。

B 研究方法

本年度はアウトカムについての情報は得られないため、登録症例について、基礎的な解析をおこなった。

C 研究結果

多施設を4施設群に分類し、男女別の計8群に層化し割付をした。2001年3月23日現在、198名が登録した。男性124名、女性74名で、男性平均年齢60.5歳（標準偏差8.0、範囲28 - 82歳）、女性平均年齢61.8歳（標準偏差7.4、範囲43 - 77歳）であり、割付人数は、男性牛車腎気丸服用群76名、非服薬群48名、女性牛車腎気丸服用群44名、非服薬群30名であった。

これらのうち、服薬中断は8名（4.1%）、いったん中断後再開が1名であった。中断の理由は、type I の糖尿病と判明したもの1名、検査拒否1名、顔面浮腫1名（牛車腎気丸との関連は不明）、患者からの申し出5名であった。

D 考察

施設別・男女別に、妥当なランダムな割付が特に問題なくなされていた。

脱落症例8例の理由については、人数が少なく、現段階ではコメントできなかった。

E 結論

平成11年度に作成した漢方薬牛車腎気丸服用群・非服用群ランダム割付表に基づく患者登録および割付は、特に問題なく進行していた。

F 研究発表

1. Omae K, Takebayashi T, Tanaka S, Sasaki K, Miyauchi H, Kabe I, Taneichi K, Shibaki H. Acute and recurrent hepatitis induced by 2,2-dichloro-1,1,1-trifluoroethane (HCFC-123). *J Occup Health* 2000; 42: 235-238.
2. Nomiya T, Omae K, Ishizuka C, Yamauchi T, Kawasumi Y, Yamada K, Endoh H, Sakurai H. Dermal absorption of *N,N*-dimethylacetamide on human volunteers. *Int Arch Occup Environ Health* 2000; 73: 121-126.

G 知的所有権の取得状況  
なし