

厚生科学研究研究費補助金
長寿科学総合研究事業

高齢者糖尿病を対象とした前向き
大規模臨床介入研究

平成12年度報告書

主任研究者 井藤英喜（東京都多摩老人医療センター）

平成13年3月

目次

I. 総括研究報告

高齢者糖尿病を対象とした前向き大規模臨床介入研究	1
井藤英喜	
(資料) 1) プロトコール	4
2) 主要なイベントの定義 (心血管イベント)	9
3) 担当される眼科医の先生へ	13
4) 倫理委員会申請書 (案)	15
5) 患者さんへの協力依頼文および同意書 (案)	18
6) 登録時データ記入用紙 (割り付け用)	21
7) 登録時の注意	22
8) 登録時調査票	23
7) 登録時質問票	
(1) 介入試験質問表 (長寿2001年用)	30
(2) 介入試験質問表 (長寿2001年用)	43
(医療者サイドが記入する質問)	

II. 分担研究報告

1. 高齢者糖尿病患者におけるADLを保つ上での運動の意義	47
井藤英喜、中野忠澄	
2. 高齢者糖尿病における治療・生活状況調査票に関する研究 —再現性を中心にして—	54
大橋靖雄、片桐あかね	
3. 高齢者糖尿病患者におけるマルティプルリスクファクター の重責度と合併症発症の関連	64
吉川隆一	
4. 糖尿病患者における血中D-マンノース値の臨床的意義に 関する研究	68
山田信博	
5. 高齢者糖尿病の自立を阻害する因子の解明に関する研究	72
横野浩一	
6. 高齢者糖尿病患者の認知機能と脳萎縮に関する研究	77
梅垣宏行	
7. 高齢者糖尿病の血糖コントロールと高次脳機能に関する研究 —症例研究と包括的評価法の検討—	82
三浦久幸	

8. 末梢血NO _x 値測定の臨床的意義—動脈内皮機能と総頸動脈 内膜中膜複合体（IMT）との関連からの検討……………	93
大庭建三	
9. 高齢者糖尿病の糖化反応最終産物（AGE）と認知機能低下 との関連についての研究……………	98
荒木 厚	
10. 高齢者糖尿病の長期予後に関する研究……………	102
阿古潤哉	
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表……………	107

高齢者糖尿病を対象とした前向き大規模臨床介入研究

主任研究者 井藤英喜 東京都多摩老人医療センター 副院長

研究要旨 高齢者糖尿病への治療の有効性を明らかにする目的で、前向き大規模臨床介入試験を開始した。平成12年12月にプロトコル、調査表、質問票、群割りシステムが完成し、平成13年3月より登録を開始し、6月より介入を開始することとなった。プロトコルの作成に関しては倫理的問題が生じないようにするため多くの議論を積み重ねた。調査表については、記入に際して情報収集漏れが生じにくくなるように工夫したものを作成した。認知機能、ADL、心理的状态、糖尿病負担度などを問う質問表に関して、50名規模の予備試験を実施し、再現性、信頼性を検討し、質問表を完成した。当初用いる予定であったBradleyの糖尿病治療満足度は、再現性が悪いので本研究では用いないこととした。またQOL指標として用いる予定であったモラールスケールは老年者うつスケール(GDS)と極めて相関性が高いので、GDSのみを用いることとした。本研究は、強化治療群と通常治療群の間で、糖尿病性細小血管症、動脈硬化性血管障害、ADL、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に差異が生じるかを検討するものであるが、これらを明らかにするためには最終的に1,500-2,000例規模の症例を対象とする必要がある。そのため、班員に加え31施設に協力を依頼し了承が得られた。また、各班員は共同研究に加え、高齢者糖尿病の血管障害の危険因子と(井藤、山田、横野、吉川、荒木)、内皮機能障害(大庭、阿古)、認知機能障害(梅垣、三浦)の危険因子の検索、および臨床統計法の開発(大橋)を行った。

分担研究者

大橋靖雄(東京大学大学院医学系研究科

健康科学・看護学教授)

吉川 隆一(滋賀医科大学内科学第3講
教授)

山田 信博(筑波大学臨床医学系内代謝・
内分泌内科教授)

横野 浩一(神戸大学医学部老年医学講座
教授)

梅垣 宏行(名古屋大学医学部老年科医員)

三浦 久幸(国立中部病院・長寿医療セン
ター内科医員)

大庭 建三(日本医科大学老人科助教授)

荒木 厚(東京都老人医療センター内分
泌科医長)

阿古 潤哉(東京大学大学院医学系研究科

加齢医学講座助手)

A. 研究方法

65歳以上のHbA1c 7.0%以上の2型糖尿病患者を対象とする。対象を通常治療群と強化治療群の2群に分ける。群分けに際しては、2群の性、年齢、HbA1c値、高血圧、高脂血症、動脈硬化性血管障害の頻度が2群間で均等に分布するようにする。強化療法群においては、体重はBMI:25kg/m²、HbA1c:6.5%、血圧:130/85mmHg、血清総コレステロール:冠動脈疾患(-)例では200mg/dl、冠動脈疾患(+)例では180mg/dl、LDLコレステロール:冠動脈疾患(-)例120mg/dl、冠動脈疾患(+)例では100mg/dl、TG:150mg/dl以下、HDL

コレステロール:40mg/dl 以上を目標とした治療を行なう。一方、通常治療群では現行の治療を継続することとする。これら2群における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。

(倫理面への配慮)

この研究の趣旨を説明し、文書での同意を得た上で、被験者として参加してもらうこととするが、同意の撤回は常に可能とする。また、1年毎に中間集計し、2群間の血管障害、死亡などに大きな差異が認められるなど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する。試験中止の決定は、本研究に参加していない第三者を主体にして構成されるモニタリング委員会が決定権をもつこととする。

C. 研究結果

12年12月にプロトコール、調査表、質問表、群割りシステム、データベース収集および解析システムが完成し、13年3月より登録、介入を開始した。プロトコールの作成に関しては倫理的な問題が生じないようなものにするため、この一年多くの議論

を積み重ねた。調査表については、データ記入をシミュレーションし、記入に際して情報収集漏れがないように工夫したものを作成した。認知機能、ADL、心理的状态、糖尿病負担度などを問う質問表に関しては、大橋の分担研究報告書に示す如く50名規模の予備試験を実施し、再現性、信頼性を検討し、それらの低値のものを削除し、質問表を完成した。当初用いる予定であった、Bradleyの糖尿病治療満足度は、再現性が悪いので本研究では用いないこととした。またQOL指標として用いる予定であったモラールスケールはGDSと極めて相関性が高いので、GDSのみを用いることとした。本研究は、強化治療群と通常治療群の間で、糖尿病性細小血管症、動脈硬化性血管障害、ADL、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、医療費などに差異が生じるかを検討するものであるが、これらを明らかにするためには最終的に1,500-2,000例規模の症例を対象とする必要がある。そのため、班員に加え他に30施設の研究協力が得られる体制を整えた。また、各班員は共同研究に加え、高齢者糖尿病の運動療法(井藤)、血管障害の危険因子と(山田、横野、吉川)、内皮機能障害(大庭、阿古)、認知機能障害(梅垣、三浦、三浦)に関する分担研究を行った。

D. 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。DCCT, Kumamoto Study が主要検討項目としたのは糖尿病性細小血管症、動脈硬化性血管障害発症と血糖管理との関係であった。また、UKPDS は、血糖管理に加えて血圧管理が動脈硬化性血管障害発症におよぼす影響につき検討している。しかし、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。

本研究班で企画し、開始した研究の特色は、以下の3点にある。1) 世界で始めての高齢者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生活習慣病の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り上記3研究では検討されたことのないADL、認知機能、うつ状態、GDS、糖尿病負担度と糖尿病治療との関係を検討する。このような意味で、本研究は極めて独創性の高い研究と考えられる。

E. 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。プロトコール、調査票、研究協力施設の確保、調査データの集積、解析のためのシステムづくりなどが初年度に行なわれた。症例登録も平成13年3月より開始され、順調に大規模臨床試験が開始された。

また、分担研究も、各分担研究者により開始され、今後の成果が期待できる。

F. 健康危険情報

本研究にまつわる健康危険情報は、現在のところ特にはない。

G. 研究発表

研究班としての研究発表はない。

H. 知的財産権の出願・登録状況

この研究に関し、知的財産権を出願・登録する予定はない。

平成13年2月3日

東京都多摩老人医療センター

井藤英喜

「高齢者糖尿病を対象とした前向き大規模臨床介入研究」

プロトコール

研究目的：高齢者糖尿病における血管障害の危険因子に対する治療の有効性を検討する

研究方法：前向き介入試験（通常治療群 vs 強化両方群の群間比較）

1) 症例選択基準：

65歳以上、85歳未満の2型糖尿病

男女

HbA1C 7%以上

細小血管症、動脈硬化性血管障害の既往は問わない

・但し、HbA1C 7%以上-7.5%未満の症例は血圧、脂質、体重のいずれかが管理目標値に達していないことを登録条件とする

2) 症例を、年齢、性、糖尿病治療法、施設、HbA1C、TC、網膜症（無、単純性、増殖性）、糖尿病性腎症、虚血性心疾患、脳血管障害の有無のバランスをとりながら2群に群分けする

3) (1) 通常治療群

目標値はとくに定めない。それぞれの主治医のいままでの方針で治療する
但し、最低限空腹時血糖値は200 mg/dl, HbA1C は9%以下を目標とする

(2) 強化治療群の治療目標

① HbA1C : 6.5%未満

② BMI : 25 kg/m²未満

③ 血圧 : 130/85mmHg 未満（但し、収縮期血圧が130mmHg 未満であることを優先する）

④ 血清脂質

(ア) 血清コレステロール（1997年日本動脈硬化学会治療ガイドラインに従う）

冠動脈疾患既往（-）：血清総コレステロール<200 mg/dl

LDL コレステロール<120 mg/dl

冠動脈疾患既往 (+) : 血清総コレステロール < 180 mg/dl
LDL コレステロール < 100 mg/dl

- (イ) HDL コレステロール : 40 mg/dl 以上
- (ウ) トリグリセライド : 150 mg/dl 未満

血清総コレステロール、LDL コレステロールが目標値に達せず、薬物療法を選択あるいは変更を考慮する場合はアトロバスタチンを考慮する

⑤ 脳血管障害既往例では可能な限り抗血小板療法

4) エンドポイント

(1) 致死性的エンドポイント

(a) 糖尿病関連死

虚血性心疾患死 (心筋梗塞、虚血による心不全死)

脳血管障害死

発症後 3 ヶ月以内の死亡は最終死因が例えば肺炎であっても血管障害死とする (臨床経過の報告をもとにイベント判定委員会で統一的に検討する)

腎不全死

高/低血糖死

突然死

(b) 非糖尿病関連死

事故死 (自殺、交通事故など)

悪性新生物

肺炎

その他死因が特定できる疾患による死亡

(2) 非致死性的エンドポイント-重大疾患 (ただし、追跡は継続する)

・心筋梗塞

・狭心症/虚血性心疾患

・PTCA, CABG_

・脳血管障害

24 時間以上局所神経症状が継続し、CT、MRI または剖検にて診断が確定できたもの

・閉塞性動脈硬化症/糖尿病性壊疽

下肢あるいは足趾切断したもの

潰瘍、壊疽、間欠性跛行が新たに発症したもの

バイパス術施行

API などで診断

- ・糖尿病性網膜症による片眼／両眼の失明

3ヶ月以上継続する矯正視力0.1以下の状態

(3) エンドポイントとはならないが報告義務のあるイベント

- ・ 白内障手術
- ・ 硝子体出血
- ・ 心不全
- ・ 光凝固術の施行

(4) 糖尿病性細小血管症

- ・ 糖尿病性網膜症
- ・ 糖尿病性腎症
- ・ 糖尿病性神経症

5) 研究の中止基準

糖尿病関連死あるいは糖尿病に関連した重大疾患の発症率の群間の差異が明白になった場合 (log-rank test で3 S.D. : $P < 0.001$)

調査項目

I 登録時

- 1) 年齢、性
- 2) 家族構成
- 3) 学歴、職業歴
- 4) 体重、身長、BMI, waist/hip 比、過去最大体重
- 5) 糖尿病罹病期間
- 6) 糖尿病家族歴
- 7) 糖尿病治療法
- 8) 検査値
 - FPG, HbA_{1c}, IRI, BUN, Cr, TC, TG, HDL-C, Lp(a)
 - その他: WBC, RBC, platelet, Ht, UA, TP, Alb
- 9) 高血圧 実測値、降圧剤の有無、種類
- 10) 高脂血症 実測値、降圧剤の有無、種類
- 11) 糖尿病性網膜症 JDCstudy 方式 (山形大学医学部 山下教授)
- 12) 視力
- 13) 糖尿病性腎症 厚生省分類、尿中微量アルブミン
(microalbuminn/creatinine)
- 14) 糖尿病性神経症
- 15) 脳血管障害の有無、家族歴
- 16) 虚血性心疾患の有無、種類、家族歴
- 17) 閉塞性動脈硬化症の有無
- 18) 生活習慣
 - (1) 喫煙
 - (2) アルコール
 - (3) 食生活、栄養摂取量
 - (4) 運動習慣
- 19) 老年医学的評価
 - (1) ADL (老研式活動能力指標)
 - (2) GDS (老年者用うつスケール)
 - (3) 認知機能 (MMSE)

Ⅱ 追跡時

- 1) 体重、BMI, waist/hip 比
- 2) 糖尿病治療法
- 3) 検査値
FPG, HbA_{1c}, IRI, BUN, Cr, TC, TG, HDL-C, Lp(a)
その他: WBC, RBC, Ht, UA, TP, Alb
- 4) 高血圧 実測値、降圧剤の有無、種類
- 5) 高脂血症 実測値、降圧剤の有無、種類
- 6) 糖尿病性網膜症 JDCStudy 方式 (山形大学医学部 山下教授)
- 7) 視力
- 8) 糖尿病性腎症 厚生省分類、尿中微量アルブミン
(microalbuminn/creatinine)
- 9) 糖尿病性神経症
 - 1 0) 脳血管障害発症の有無
 - 1 1) 虚血性心疾患発症の有無、種類
 - 1 2) 閉塞性動脈硬化症発症の有無
 - 1 3) 生活習慣の変化の有無
 - (ア) 喫煙
 - (イ) アルコール
 - (ウ) 食生活、栄養摂取量
 - (エ) 運動習慣
 - 1 4) 老年医学的評価の変化の有無
 - (ア) ADL (老研式活動能力指標)
 - (イ) GDS (老年者用うつスケール)
 - (ウ) 認知機能 (MMSE)

主要なイベントの定義 (心血管イベント)

長寿科学総合研究「高齢者2型糖尿病を対象とした前向き大規模臨床介入試験」

1) Glossary

I. Ischemic cardiac pain: severe substernal pain having a deep or visceral quality and lasting for half an hour or more

II. Electrocardiogram (classified by Minnesota Code)

A. Diagnostic

Either of the following must be present:

- (1) Unequivocal Q or QS pattern (Code 1-1)
- (2) Q or QS pattern (Codes 1-2-1 to 1-2-7), plus any T-wave item (Codes 5-1 to 5-3)

Only the first criterion applies in the presence of ventricular conduction defects.

B. Equivocal

Any of the following must be present:

- (1) Q or QS pattern (Codes 1-2-1 to 1-2-7)
- (2) S-T junction and segment depression (Codes 4-1 to 4-3)
- (3) T-wave items (Codes 5-1 to 5-2)
- (4) Left bundle branch block (Code 7-1)

III. Enzymes

A. Diagnostic enzymes - all of the following conditions:

- (1) CPK, SGOT, or LDH determined coexistent with the event
- (2) The upper limit of normal for the local laboratory is recorded
- (3) The determined value for one or more enzymes is at least twice the upper limit of the local laboratory but does not exceed fifteen times that value

B. Equivocal

- (1) CPK, SGOT, or LDH determined coexistent with the event
- (2) The upper limit of normal for the local laboratory is recorded
- (3) The determined value for one or more enzymes is elevated but does not fulfill criteria for diagnostic enzymes

2) Endpoints

I. Atherosclerotic coronary heart disease death - either or both of the following categories:

A. Death with consistent underlying or immediate cause plus either of the following:

- (1) Pre-terminal hospitalization with definite or suspect myocardial infarction (see below)
- (2) Previous definite angina or suspected or definite myocardial infarction when no cause other than atherosclerotic coronary heart disease could be ascribed as the cause of death

B. Sudden and unexpected death (requires all three characteristics)

- (1) Deaths occurring within 1 hr after the onset of severe symptoms or having last been seen without them
- (2) No known non-atherosclerotic acute or chronic process or event that could have been potentially lethal
- (3) An "unexpected" death occurs only in a person who is not confined to their home, hospital, or other institution because of illness within 24 hr prior to death

II. Criteria for non-fatal myocardial infarction - any one or more of the following categories using the stated definitions:

- A. Diagnostic ECG at the time of the event
- B. Ischemic cardiac pain and diagnostic enzymes
- C. Ischemic cardiac pain and equivocal enzymes and equivocal ECG
- D. A routine ECG is diagnostic for myocardial infarction while the previous one was not

III. Angina Pectoris:

The participant must report pain or discomfort with all of the following characteristics:

- (1) Its site must include the sternum (any level)
- (2) It must occur during a form of exertion or stress and must usually last at least 30 sec

(3) It must on most occasions disappear within 10 min or less from the time he rests or decreases the intensity of his exertion

(4) It must usually be relieved in 2-5 min by nitroglycerine (does not apply if he has never taken nitroglycerine)

In the case with angina pectoris at the baseline, chest pain or discomfort should disappear or be controlled at entry. Reappearance or exacerbation of chest pain or discomfort with characteristics fulfilled (1)-(4) was considered as an event. Subjects with uncontrolled by angina pectoris at entry were not enrolled in this study.

IV. Arterial peripheral vascular disease (ASO : Arteriosclerosis obliterance) / Diabetic gangrene:

One or more of the following are present:

(1) Intermittent claudication

(2) Femoral pulsation is absent or weak unilaterally

(3) Dorsalis pedis and posterior tibial pulses are absent or weak unilaterally

(4) Dorsalis pedis and/or posterior tibial pulses are absent or weak bilaterally

(5) Ankle pressure index < 0.8

(6) Arterial stenosis demonstrated by angiography

(7) Foot gangrene/ulcer

(8) Diabetic peripheral neuropathy

In cases with ASO at the baseline, symptoms should be controlled not to disturb daily life and the gangrene or ulcer should be healed. Reappearance or exacerbation of symptoms was considered as an event.

V. Cerebrovascular disease

A diagnosis requires all of the following:

(1) History of recent onset of unequivocal and objective findings of a localizing neurologic deficit documented by a physician

(2) Findings persist longer than 24 hr

(3) The neurologic findings are not referable to an extracranial

lesion

(4) Findings of a computed tomographic (CT) or magnetic resonance image (MRI) taken within 3 weeks after onset, or autopsy record to classify the cerebrovascular disease into cerebral hemorrhage, cerebral infarction or subarachnoidal hemorrhage. Cerebral infarction was defined as a stroke accompanied by CT and/or MRI scan(s) that showed an infarct in the expected area on the basis of the clinical findings or a stroke for which there was evidence of cerebral infarction at autopsy. Cerebral hemorrhage and subarachnoidal hemorrhage were classified on the basis of evidence obtained on CT or MRI scans or at autopsy, excluding hemorrhagic conversion of infarction. In cases with cerebrovascular disease at the baseline, the appearance of new unequivocal and objective findings of a localizing neurologic deficit documented by a physician which persist longer than 24 hr was considered as an event and classified on the basis of evidence obtained on CT or MRI scanning or at autopsy. Cerebral infarction without obvious neurologic symptoms demonstrated by CT or MRI scans taken incidentally was not considered as an event.

VI. Congestive heart failure

Congestive heart failure required administration

”高齢者糖尿病を対象とした前向き大規模臨床介入研究”

担当される眼科医の先生方へ

この度は本研究に御参画頂き有難うございます。本研究は企画書にもあります通り高齢者における糖尿病血管障害の危険因子に対する治療の有効性を検討するものです。血管合併症としては糖尿病網膜症、糖尿病性腎症、虚血性心疾患、脳血管障害などを調査対象としています。

糖尿病網膜症の発症進展を検討する多施設でのプログラムは”高齢者糖尿病を対象とした前向き大規模臨床介入研究—プロトコール”として東京都多摩老人医療センター井藤英樹喜先生からお配りしましたが、プロトコールに対する補足説明をさせていただきます。

方法の特徴

1. 調査研究のスタイル：内科と共同で患者を経過観察することになります。全身検査、全身管理は内科で行ない、前眼部、眼底検査を眼科で御担当いただくことになります。
2. 眼科検査：忙しい外来のなかで眼科検査を行なっていただくため、眼科医の先生方の負担をなるべく多くしないため1回/年のデータシート方式を採用しました。

観察方法

1) 観察結果の報告は1回/年

観察結果の報告は1回/年としました。勿論患者の状態により必要に応じて診療をしていただくこととなると思いますが、本調査研究のために割いていただく手間は1回/年としました。

2) 眼底観察はデータシート方式

眼底観察はデータシートに所見をチェックしていただき提出していただきます。眼底所見をそれぞれの眼科医の先生方に読んでいただくデータシートが基本データとなります。

3) 糖尿病網膜症、黄斑症の重症度分類について

糖尿病網膜症、黄斑症の重症度分類には現在いくつもの分類があり、どれか一つを選択することは困難です。なるべく単純な分類を作成し、余りステージ分類で眼科医の先生方に

お手数を掛けないようにしました。

各々の眼底所見の有無を所見欄でチェックしていただき、それに応じて重症度ステージにチェックをお願いします。

糖尿病網膜症：重症度ステージ

ステージ0：所見無し

ステージ1：所見1。まで+

ステージ2：所見2。まで+

ステージ3：所見3。まで+

ステージ4：所見4。まで+

黄斑症：重症度ステージ

ステージ0：所見無し

ステージ1：所見1。まで+

ステージ2：所見2。まで+

ステージ3：所見3。まで+

(a) 黄斑症はおもに黄斑浮腫ですので、重症度分類は黄斑浮腫を中心としています。

(b) 黄斑症の「そのほか」には網膜色素上皮症、虚血性黄斑症など黄斑浮腫以外の黄斑症が含まれます。

4) 糖尿病網膜症以外の眼疾患についてはおもに視力に対する影響を考えるために参考となる項目を上げました。

(a) 視力に影響する加齢黄斑変性症は後期加齢黄斑変性症（浸出型、萎縮型）をさします。（参考文献：Bird AC et al: An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. Surv Ophthalmol 39: 367-374, 1995.)

忙しい日常臨床の間をぬって御協力頂きますことを心から感謝いたします。

山形大学眼科 山下英俊

倫理委員会申請書（案）

1. 課題名

「高齢者糖尿病を対象とした前向き大規模介入研究」

－厚生省長寿科学総合研究費の助成による多施設共同研究－

2. (1) 実施責任者

(2) 共同研究者 (院内)

(3) 共同研究者 (院外) 東京都多摩老人医療センター井藤英喜、筑波大学医学部
内科山田信博他 4 0 施設

3. 研究の概要

1) 目的

高齢者糖尿病における血糖、血圧、血清脂質などの危険因子に対する治療介入の有効性について検討する。

2) 内容

これまで行われた高齢糖尿病患者の長期追跡研究により、高血糖は糖尿病性網膜症や糖尿病性腎症の、また高脂血症、高血圧、高血糖は虚血性心疾患などの動脈硬化性疾患発症や進行の危険因子であることが明らかとなっている。しかし、高齢糖尿病患者でそれらの危険因子をどこまでコントロールすべきかについては尚不明であり、意見がわかれている。欧米ではDCCTやUKPDSなどの大規模介入試験研究により、血糖コントロールや血圧コントロールが糖尿病の合併症に対し予防効果があることが証明されている。それらの成績に従い、血圧値などの関しては治療目標値が提案されているが、高齢者の糖尿病においてそれが当てはまるかは不明である。

そこで、高齢糖尿病患者を無作為に強化治療群と通常治療群に割り付け、体重、血糖、血圧、血清脂質などの危険因子の治療効果について、前向き無作為比較対照試験で検討する。強化治療群では、体重、血糖、血圧、血清脂質などの危険因子を一定の基準を定め、それらの目標に向かってコントロールする。一方通常治療群では、とくに具体的な目標を定めず通常の治療を行う。追跡中の両群における糖尿病合併症や動脈硬化性疾患の発症、進展、低血糖の頻度およびQOLの変化を比較検討し、高齢者糖尿病における体重、血糖、血圧、血清脂質の治療介入の有効性および治療目標値を明らかにする。

3) 方法

①外来通院中の高齢糖尿病患者を年齢、性、HbA1c、糖尿病治療法、脳血管障害、虚血性心疾患の有無などのバランスをとりながら、無作為に強化治療群と通常治療群の2群に割り付ける。

②強化治療群では、食事療法、運動療法および薬物療法により、BMI 25kg/m²以下、

HbA1c6.5%以下、血圧130mmHg以下、血清総コレステロール値200mg/dl（LDL-C 120mg/dl）以下、トリグリセライド値150mg/dl以下を目標として治療する。通常治療群では食事指導、運動指導および、原則的に従来薬物治療を継続する。

③追跡開始前、および後3ヶ月毎に、HbA1c、血圧、血清脂質を測定し、2群間で比較検討する。

④追跡中、1年毎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、入院の有無、およびADL、認知機能、心理状態、QOLの推移を2群間で比較検討する。

⑤ADLはBarthel Index, 老研式活動能力指標、認知機能はMMSE、心理状態はGDSスケールや糖尿病負担度スケールを用いて1年ごとに評価する。

⑥③④⑤の検討を合わせ考慮し、高齢者糖尿病において、体重、血糖、血圧、脂質管理のいずれが、またどの程度の管理がより大きなメリットをもたらすかを明らかにする。

4) 対象：血糖コントロール不良（HbA1c：7.0 %以上）の外來通院中で糖尿病患者65歳以上85歳以下の約____名を対象とする。但し、痴呆、失語などの言語障害や難聴等でコミュニケーションがとりにくい例やADLの著しい低下例、視力障害が著しい例は除外する。

5) 実施期間

平成 年 月 日より平成18年 9月31日

6) 実施場所

4. 医学上の貢献度の予測

高齢者糖尿病における合併症の危険因子である血糖、血圧、血清脂質のコントロール基準が明らかとなる。

5. 倫理上の配慮

(1) 対象者の人権の擁護について

得られた成績に関しては、個々の症例での発表は行わず、単に統計上の数値として発表する。調査への参加、不参加、調査途中での中止は患者の自由意志による。

(2) 医療、医学研究及び医学教育等によって生じる患者等への不利益及び安全性について

この研究でいう強化治療および通常治療のいずれの治療方針も現状では選択可能なものである。すなわち、何れの群となっても極めて大きな不利益を被ることが明らかに予想されるとする臨床医学的根拠はない。また、通常治療群にも強化療法群にも、特に治療上の制限をプロトコール上加えていないので、何れかの群に属することにより現在の医学常識で明らかに生じると予想される不利益を被ることはない。強化療法群では、血糖コントロールの改善に伴い低血糖の頻度が高くなる可能性があるが、通常の糖尿病の治療に伴う危険性以上のものではない。さらに、研究班では1年毎に結果の解析を行い、その結果をうけて研究班班員以外の第3者を中心に構成されるモニタリング委員会が開かれ、何れかの

群に不利益が明らかに生じたと判断される場合（たとえば、両群の動脈硬化性血管障害および糖尿病性細小血管症の発症・進展に危険率1%以上の差異が生じた場合など）は、研究が中止される予定である。これらのことから、本研究では被験者が被る可能性のある不利益に対する倫理的配慮は十分になされていると考える。

(3) 被験者等に対する医療、医学研究及び医学教育等の内容の説明と同意について
申請案件の目的及び概要に記した内容についてわかりやすく書面で説明する。また、医学上の情報、および ADL、認知機能、心理状態、QOL に関して得られた情報や結果について秘密は厳守し、氏名の公表は行わないこと

6. 審議の緊急性

できるだけ早く審議していただきたい。