

2002 1348A

平成14年度厚生労働科学研究費補助金
医療技術評価総合研究事業 研究報告書

糖尿病とその合併症の治療・予防についての 最適ストラテジーの探索とそのデータベース化

(H14-医療-045)

<主任研究者>

野田光彦 朝日生命糖尿病研究所 主任研究員

<分担研究者>

折笠秀樹 富山医科薬科大学医学部 統計・情報科学 教授
佐々木敏 国立健康・栄養研究所 健康増進・人間栄養学研究系 リーダー
島田朗 慶應義塾大学医学部 内科(腎内分泌代謝科) 講師
松島雅人 東京慈恵会医科大学 内科学講座 講師
杉本俊郎 滋賀医科大学医学部 第三内科 助手

糖尿病とその合併症の治療・予防についての 最適ストラテジーの探索とそのデータベース化

主任研究者 野田 光彦 朝日生命糖尿病研究所 主任研究員

研究要旨

糖尿病は、成因論的にも病態論的にもその疾患スペクトルは広範であり、臨床上遭遇する設問（疑問）は多岐にわたる。一方、この広い疾患スペクトルから、また、治療に生活習慣が大きく関与することも加わって、規模の大きい臨床研究によるエビデンスを得られにくい。本研究ではこのような、糖尿病の臨床上重要であってもまだ確答の得られていない種々の設問に対し、システマティック・レビューの手法を用いて解答を与えることを目的とする。

平成 13、14 年度は設問の立案・設定を行い、文献蒐集、分析に着手し、多くの課題について本年度において結論を得ている。

分担研究者氏名・所属施設名

及び所属施設における職名

折笠秀樹（文献情報の検索・蒐集と統計解析）

富山医科薬科大学医学部統計・情報科学

佐々木敏（文献情報の検索・蒐集と食事・栄養に関する分析）

国立健康・栄養研究所

島田 朗（1型糖尿病に関する分析）

慶応義塾大学医学部内科（腎内分泌代謝科）

松島雅人（糖尿病の治療に関する分析）

東京慈恵会医科大学内科学講座

杉本俊郎（糖尿病合併症に関する分析）

滋賀医科大学医学部第三内科

にもれない。

糖尿病は、成因論的には1型から2型まで、病期としては一次予防の段階から種々の合併症を併発した時期まで、治療手段としては食事療法単独からインスリン療法まで、病態的にも昏睡を生ずる急性期から進行した慢性期まで、年齢層的にも小児・青年層から高齢者まで、また妊娠中の患者と、非常に広範なスペクトラムを含む疾患である。従って、糖尿病の臨床現場で対応すべき状況や設問も多岐にわたる。

このような多様性は、一方で糖尿病の領域における大規模研究によるエビデンスの集積を困難にしており、さらに糖尿病の治療には容易に変容しうる食事など生活習慣が絡んでくることから、種々の臨床研究の施行は他疾患に比べ容易でなく、患者数の多さにもかかわらず糖尿病に関するエビデンスは豊富とはいえない。したがって現時点で、定量性をもって明確に答えられている設問が、必ずしも多いとはいえない。

本研究では以上のような状況に鑑み、糖尿病臨床における種々の設問にシステマティック・レビューの手法を用いて最善の解答を与えるこ

A. 研究目的

糖尿病はその患者数が現在 40 歳以上の 10 人に一人以上を占めると推定され、細小血管症を引き起こし、また虚血性心疾患や脳卒中（大血管合併症）の危険を増大する生活習慣病の大きなテーマである。一方で、昨今の医療技術の進歩や医療ニーズの多様化に効率的に対応するためには、“根拠に基づいた医療”(EBM)を実践することが重要であり、この点は糖尿病の領域も例

とを目的とする。

B. 研究方法

本研究では、現時点で解答が明確でない設問に対し、入手しうる限りの文献情報（Medline や医学中央雑誌など）に当ることにより、糖尿病臨床における種々の設問にシステムティック・レビューの手法を用いて最善の解答を与える。レビューの手法としてはメタアナリシスを中心とし、これが困難な場合は記述的なレビューを行う。また、エビデンスの乏しい分野についてはそれを明らかにし、今後の研究の方向性を呈示することを目的とする。

得られた結果は論文として公表し、また最終的にデータベース化して出版物、インターネット等を介して公表する。

年次計画

平成 13 年度：設問(研究テーマ)の立案・設定、文献蒐集、分析の開始

平成 14 年度：分析の継続、一部のテーマでは完了

平成 15 年度：分析の終了・論文化と公表

C. 研究結果

平成 13、14 年度は、当初からの研究計画に基づき、本研究班によるレビューの方針を決定し、候補課題を持ち寄り、文献蒐集を行い、研究課題（研究テーマ）として適切であるかどうかを 2 度の班会議により検討した。その結果以下のテーマを課題として設定し、分析に着手し、多くの課題について平成 14 年度において結論を得た。

まず、扱うテーマは以下の条件を満たすものとした。

- 1) 糖尿病を専門とする医師が臨床の場において遭遇し、高い関心を現在もっているテーマであること。血糖のコントロールと細小血管症との関係など、すでにほぼ結論が得られており、種々のガイドライン等に盛り込まれて

いる事項については研究対象としない。

- 2) システムティック・レビューを行うにたる十分な数の臨床研究がなされていること。
- 3) ここ 2～3 年以内に同種のシステムティック・レビューが行われていないこと。

その結果、下記の 12 テーマを研究課題として選択した（昨年度の 12 のテーマに検討を加え、3 テーマを削除、3 テーマを加え、下記 12 テーマとした）。なお、下線を付したものは今年度までに取り上げた課題、そのうち括弧付きの番号で示したものは昨年度に取り上げたものである。

- ① 2 型糖尿病として発症した患者の将来のインスリン依存度の予知（緩徐進行型 1 型糖尿病の適切な治療法のシステムティックな検討- 抗 GAD 抗体陽性者の取り扱い）
- ② 糖尿病発症におけるアルコール摂取の意義
- ③ 糖尿病食事療法における食物繊維の意義
- ④ 糖尿病食事療法における Glycemic Index の意義
- ⑤ 糖尿病食事療法における多価不飽和脂肪酸の意義
- ⑥ 糖尿病食事療法におけるエイコサペンタエン酸・ドコサヘキサエン酸の意義
- ⑦ 就眠前インスリン療法のスルホニル尿素薬二次無効例に対する有効性
- ⑧ 顕性腎症に対する蛋白制限療法の有効性
- ⑨ 糖尿病性腎症に対するアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の有効性
- ⑩ アルドース還元酵素阻害薬の糖尿病神経障害に対する有効性
- ⑪ 糖尿病足病変の二次予防に対する教育の有効性
- ⑫ 長時間型インスリン（HOE901）の有効性

上記のうち多くの課題について、文献蒐集を開始し、分析を行い、多くについて結論を得た。

- ① 2 型糖尿病として発症した患者の将来のインスリン依存度の予知（緩徐進行型 1 型糖尿病の適切な治療法のシステムティックな

検討- 抗 GAD 抗体陽性者の取り扱い

1) 1型糖尿病の有効な予防法についてのシステムティックな検討、2) 緩徐進行型1型糖尿病の適切な治療法のシステムティックな検討- 抗 GAD 抗体陽性者の取り扱い、というテーマを課題として取り上げ、臨床の現場への還元を考慮し、「2型糖尿病として発症した(インスリン非依存状態の)糖尿病患者における抗 GAD 抗体のインスリン依存の予知」に関してのシステムティックな検討をすることとし、分析を開始した。

② 糖尿病発症におけるアルコール摂取の意義

Medline を用いて、飲酒習慣と糖尿病発症との関連を系統的レビューの手法を用いて検討した。15 のコホート研究の研究を検討対象とした。全体として、30g/日程度までは相対危険が低下する傾向が多く、その範囲は 0.6 から 0.8 の範囲にあり、このレベル(軽度または中等度)の飲酒は、糖尿病の発症をわずかに予防する可能性が示唆された。しかし、肥満の程度によってリスクが異なる可能性を示す研究結果があり、かつ、今回検討対象とした対象集団の多くが欧米人であり、日本人に比べると肥満傾向を示す集団であったため、今回の結果をそのまま現在の日本人に適用することはできないものと考えられた。今後、日本人を対象とした研究成果の蓄積を待つか、欧米人を対象とした研究の中から日本人に近い肥満度を示す集団を解析した結果を検索するなどの方法を用いて、日本人において活用可能な「飲酒と糖尿病発症の関連」を明らかにする必要があるものと考えられた。

⑦ 就眠前インスリン療法のスルホニル尿素薬二次無効例に対する有効性

傾向としては、bedtime+インスリン併用療法はインスリン単独療法と比べ、体重増加が小さく血糖コントロールはほぼ同等、インスリン量は半分近く少なく低血糖の頻度にも差が認められない。しかしその定量的な効果については今回の meta-analysis でも大きな heterogeneity

が存在するため、一定の見解を得られなかった。

⑧ 顕性腎症に対する蛋白制限療法の有効性

蛋白制限食は、腎機能の保持に有効であると、広く施行されているが、糖尿病顕性腎症に限定すると、有効性を支持する質の高い根拠がほとんど存在しないことが明らかになった。

⑨ 糖尿病性腎症に対するアンジオテンシンII受容体拮抗薬の有効性

比較的新規の降圧薬であるアンジオテンシンII受容体拮抗薬の糖尿病腎症に対する効果をメタアナリシスで解析したところ、真のエンドポイント(クレアチニンの倍化・ESRD・死亡)に対しては相対的にリスクを18%抑える(20人に1人の割合で救う)という有効性のあることがわかった。代理のエンドポイントであるアルブミン排泄率については中程度の効果が観察されたものの、研究ごとの結果にばらつきが大きかった。

D. 考察

以上のように、いくつかの課題について結論を得られたが、実際の検討段階でレビューの対象に含めうる文献、とくにわが国の文献の数が十分でない場合も多い。

E. 結論

本研究では、研究課題であるテーマについて検討し、これを確定するとともに、文献蒐集を行った。また、一部の課題について実際に検討を行った。

なお、本研究の一部は、改訂予定の日本糖尿病学会「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン」の原資となる。

F. 研究発表

論文発表

英文

- 1) Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration (折笠秀樹は Collaborator として 参 画): Prevention of death,

myocardial infarction and stroke by antiplatelet therapy: collaborative meta-analysis of 266 trials involving 200,000 patients at high risk of occlusive vascular events. Br Med J, 324: 71-86, 2002.

和文

- 2) 野田光彦, 門脇 孝: 診療ガイドラインレビュー—糖尿病. 日本内科学会雑誌 91: 1240-1249, 2002.
- 3) 野田光彦, 赤沼安夫: 糖尿病診療ガイドラインの作成. 「分子糖尿病学の進歩 2002」(門脇 孝, 春日雅人, 清野 進, 渥美義仁 編, 矢崎義雄 監修) 金原出版, 東京, 130-133, 2002.
- 4) 野田光彦: 糖尿病診療ガイドライン. 「糖尿病ナビゲーター」(門脇 孝 編) メディカルレビュー社, 東京, 228-229, 2002.
- 5) 野田光彦: 糖尿病に合併した高血圧の降圧目標のエビデンス. 内分泌・糖尿病科 14: 494-499, 2002.
- 6) 野田光彦: 経口血糖降下薬. 成人病と生活習慣病 32: 559-569, 2002.
- 7) 島田 薫, 野田光彦: Glycemic index (GI) と糖尿病. プラクティス 19: 500-501, 2002.
- 8) 野田光彦: 「科学的根拠 (evidence) に基づく糖尿病診療ガイドライン」と糖尿病診療. 糖尿病診療マスター 1: 67-73, 2003.
- 9) 野田光彦: 科学的根拠 (evidence) に基づく糖尿病診療ガイドライン. カレントセラピー 21: 92-93, 2003.
- 10) 野田光彦, 門脇 孝: 糖尿病における高血圧の治療のエビデンス. ホルモンと臨床 51: 15-24, 2003.
- 11) 松倉知晴, 折笠秀樹: 糖尿病診療に関するエビデンスの見つけ方. IN: 「糖尿病ナビゲーター」(門脇孝, 編集), pp. 206-207. メディカルレビュー社, 東京, 2002.
- 12) 折笠秀樹 (監訳): 一步進んだ医療統計学. 総合医学社, 東京, 2002.
- 13) 朱燕波, 折笠秀樹, 王琦: 鍼治療の腰痛への

- 臨床効果—VAS 値を評価指標としたメタアナリシス. 薬理と治療, 30: 997-1002, 2002.
- 14) 折笠秀樹: 糖尿病診療に役立つエビデンス. 新薬と臨床, 51(7): 557-575, 2002.
 - 15) 折笠秀樹: EBM 実践のための臨床試験論文の読み方. Therapeutic Research, 23(7): 1287-1294, 2002.
 - 16) 折笠秀樹: 系統的レビューとメタアナリシスの実際. 日本循環器病予防学会誌, 38(1): 34-42, 2003.
 - 17) 杉本俊郎: エビデンスに基づく糖尿病性腎症の発症・進展抑制のための治療指針. 日本臨床 60 増刊 10号 294-300 2002
 - 18) 杉本俊郎, 羽田勝計: 糖尿病性腎症. 内科 89 1568-1573, 2002
 - 19) 杉本俊郎: ACEI 阻害薬及び AT1 拮抗薬の EBM 内分泌・糖尿病科 15 366-368, 2002
 - 20) 杉本俊郎, 羽田勝計, 吉川隆一: 糖尿病性腎症をどう管理するか medicina 40 466-489, 2003
 - 21) 杉本俊郎, 吉川隆一: 糖尿病腎症のエビデンス 門脇孝編 糖尿病ナビゲーターメディカルレビュー社 224-227, 2002

学会発表

- 1) 佐々木敏: GI 研究における多施設共同研究及び標準化プロトコールの重要性に関する科学的根拠. 第 1 回日本 GI 研究会 2002 年 7 月 22 日 (東京).
- 2) 杉本俊郎, 羽田勝計, 吉川隆一: 血圧の制御エビデンスの検証 ワークショップ 糖尿病性腎症の管理 第 32 回日本腎臓学会西部学術大会 2002 年 和歌山

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案特許 なし
3. その他 なし

H. 健康危険情報

特になし

厚生科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）分担研究報告書
糖尿病とその合併症の治療・予防についての最適ストラテジーの探索と
そのデータベース化

アンジオテンシン II 受容体拮抗薬の有効性に関する系統的レビュー

分担研究者 折笠 秀樹 富山医科薬科大学教授

研究要旨

糖尿病の合併症である腎症に対して、比較的最近の降圧薬であるアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の有効性をメタアナリシスにより総合評価した。対象としたエンドポイントはクレアチニンの倍化・ESRD・死亡を複合したもの、及び尿中アルブミン排泄率の2つである。MEDLINE 検索から前者のエンドポイントに関する研究は2つ（RENAAL と IDNT）得られた。アンジオテンシン II 受容体拮抗薬のプラシーボに対する相対リスクは0.82 (95%CI: 0.70 to 0.96, P=0.012)であった。尿中アルブミン排泄率については6つの研究が選ばれ、効果サイズは固定効果モデルで0.25であり、有効性は中程度であった。また、研究ごとに結果が一貫しておらず、現段階では決定的な結果とは言えなかった。

A. 研究目的

糖尿病の合併症である腎症に対するアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の有効性については、まだ明確な証拠が出ていない現状である。その一方で、本薬に関するランダム化比較試験として、RENAAL や IDNT など大規模な研究が最近公表されてきた。そこで、本薬の真のエンドポイントである腎症の悪化（クレアチニン倍化・ESRD・死亡）、及びその代理と思われる尿中アルブミン排泄率に関して、現時点での Evidence に基づく系統的レビュー（メタアナリシス）を実施することが本研究の目的である。

B. 研究方法

まず、MEDLINE によって 2003 年 3 月

までの期間で文献検索を行った。検索式は表 1 に示したとおりである。また、腎症の悪化及び尿中アルブミン排泄率というエンドポイントごとに、メタアナリシスの対象となるような研究を選択した。その際、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬と他の何かを比較している研究に限定した。QUOROM 声明（Lancet, 354: 1896-1900, 1999.）という指針も参考にした。また、エンドポイントが同じであるものに限定した。尚、メタアナリシスの計算には Comprehensive Meta-Analysis という解析ソフトウェアを用いた。

C/D. 研究結果と考察

表 1 を見て分かるように、糖尿病腎症関

連の論文が 9,250 件、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬の論文が 4,861 件あり、それらを掛け合わせると 97 件が検索された。その中で CCT (Controlled Clinical Trial) に絞ると 5 件、RCT(Randomized Controlled Trial)に絞ると 19 件の論文が得られた。それらを取り寄せ、2つのテーマごとに内容を精査した。

真のエンドポイントに関する結果

糖尿病腎症が対象で、エンドポイントがクレアチニン倍化・ESRD・死亡を複合したという研究は 2 件あった。それらは以下に示すような、RENAAL 研究と IDNT 研究であった。

- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al.: Effect of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001 Sep 20; 345(12): 861-869. (いわゆる RENAAL 研究)
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001 Sep 20; 345(12): 851-860. (いわゆる IDNT 研究)

腎症の患者を対象にした RENAAL 研究と IDNT 研究の患者背景を示したのが表 2 である。背景は 2 つの研究で類似していることがわかる。クレアチニン倍化、ESRD、死亡、それにこれらの複合というエンドポイントに関して併合した結果を、図 1～4 に示した。複合エンドポイントについては相対リスクが 0.82 (95%信頼区間: 0.70～0.96, P=0.012) という結果であった。クレアチニン倍化と ESRD についても有意にアンジオテンシン II 受容体拮抗薬が優れるという結果を得たが、総死亡率については同等の結果であった。総症例数は 2,600 例程

度あるが、2 つの試験だけが対象であり、もう少し Evidence を待たないと結論付けることは時期尚早と思われた。尚、EBM でよく使われる NNT を計算すると、表 3 に示したように 20 例前後であり、20 例に 1 例の割合で救うというから、アンジオテンシン II の有用性はかなり高いことが伺われた。

代理のエンドポイントに関する結果

もう一方のエンドポイントである尿中アルブミン排泄率 (UAE) に関しては、CCT5 編のうちダブリ掲載が 1 件、Review 論文が 1 件、Letter が 2 件を除外し、CCT では適切な論文は 1 編ということになった。以下にそれを示す。

- Lacourciere Y, Belanger A, Godlin C, et al: Long-term comparison of losartan and enalapril on kidney function in hypertensive type 2 diabetics with early nephropathy. *Kidney International* 2000 Aug; 58(2): 762-769. (100mg/day 程度の軽症、Losartan 対 Enalapril)

一方 RCT は 19 編あったが、言語で 3 編除外、デザインペーパーで 2 編除外、Review ペーパーで 2 編除外、エンドポイントが関係ないという理由で 2 編除外となり、10 編が UAE に関する系統的レビューの対象となった。その中でもアンジオテンシン II 以外と比較していない研究が 1 編、必要な数値が載っていない研究が 1 編、初期値が 1,000mg/day を超えるような進んだ症例を対象としていた研究が 3 編あり、結局 5 つの RCT が UAE 解析の対象となった。それらは以下のとおりである。

- Tan KC, Chow WS, Ai VH, Lam KS: Effects of angiotensin II receptor antagonist on endothelial vasomotor function and urinary albumin excretion in

type 2 diabetic patients with microalbuminuria. Diabetes/Metabolism Research Reviews. 2002 Jan-Feb; 18(1): 71-76. (70mg/day 程度の軽症例、Losartan 対 Placebo)

- Acbay O: Effects of low-dose losartan treatment on persistent microalbuminuria in normotensive type 1 diabetic subjects. J Endocrinol Invest 2001 Sep; 24(8): 608-611. (1型糖尿病、160mg/day 程度の軽症例、Losartan 対 Enalapril)
- Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al: The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2001 Sep 20; 345(12): 870-878. (微量アルブミン尿、50mg/day 程度の軽症例、Change 情報のみ)
- Nielsen S, Dollerup J, Nielsen B, et al.: Losartan reduces albuminuria in patients with essential hypertension: an enalapril controlled 3 months study. Nephrology Dialysis Transplantation. 1997; 12 Suppl 2: 19-23. (100mg/day 程度の軽症例、Losartan 対 Enalapril、非 DM 含まれる)
- Chan JC, Clichley JA, Tomlinson B, et al.: Antihypertensive and anti-albuminuric effects of losartan potassium and felodipine in Chinese elderly hypertensive patients with or without non-insulin-dependent diabetes mellitus. Am J Nephrol. 1997; 17(1): 72-80. (50mg/day 程度の軽症例、Losartan 対 Felodipine、非 DM 含まれる)

より軽症の、正常あるいは微量アルブミン尿の患者を対象とした、比較研究 6 編 (CCT 1 編、RCT 5 編) を併合した結果を表 4 に示した。結果は研究ごとにばらついているため何とも言えないが、併合効果サイズが 0.25 ということから、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬がアルブミン排泄に中程度の効果を示すことが判明した。一般的

に、効果サイズ 0~0.2 では弱い効果、0.2~0.5 が中程度の効果、0.5 以上あると大きな効果とされている。さらに、まだ症例数が 1,000 例弱の状況での結果なので、証拠を今後も積み上げることが必要と思われた。

E. 結論

比較的新規の降圧薬であるアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の糖尿病腎症に対する効果をメタアナリシスで解析したところ、真のエンドポイント (クレアチニンの倍化・ESRD・死亡) に対しては相対的にリスクを 18% 抑える (20 人に 1 人の割合で救う) という有効性のあることがわかった。代理のエンドポイントであるアルブミン排泄率については中程度の効果が観察されたものの、研究ごとの結果にばらつきが大きかった。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1) 松倉知晴、折笠秀樹

糖尿病診療に関するエビデンスの見つけ方. IN: 「糖尿病ナビゲーター」(門脇孝、編集)、pp. 206-207. メディカルレビュー社、東京、2002.

2) 折笠秀樹 (監訳): 一歩進んだ医療統計学. 総合医学社、東京、2002.

3) Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration (折笠秀樹は Collaborator として参画): Prevention of death, myocardial infarction and stroke by antiplatelet therapy: collaborative meta-analysis of 266

trials involving 200,000 patients at high risk of occlusive vascular events. Br Med J, 324: 71-86, 2002.

- 4) 朱燕波、折笠秀樹、王琦：鍼治療の腰痛への臨床効果—VAS 値を評価指標としたメタアナリシス. 薬理と治療, 30: 997-1002, 2002.
- 5) 折笠秀樹：糖尿病診療に役立つエビデンス. 新薬と臨床, 51(7):557-575, 2002.
- 6) 折笠秀樹:EBM 実践のための臨床試験論文の読み方. Therapeutic Research, 23(7): 1287-1294, 2002.
- 7) 折笠秀樹:系統的レビューとメタアナリシスの実際. 日本循環器病予防学会誌, 38(1): 34-42, 2003.

表 1. 糖尿病腎症に対するアンギオテンシン II 拮抗薬の臨床試験を検索する検索式

Database: MEDLINE <1966 to April Week 1 2003>

Search Strategy: 検索式一覧

-
- 1 *Diabetes Mellitus, Non-Insulin-Dependent/co, dt [Complications, Drug Therapy] (6306)
 - 2 *Diabetes Mellitus, Non-Insulin-Dependent/co, dt [Complications, Drug Therapy] (6306)
 - 3 *Diabetic Nephropathies/co, pc, dt, th, et [Complications, Prevention & Control, Drug Therapy, Therapy, Etiology] (2396)
 - 4 *ALBUMINURIA/co, pc, dt, et, th [Complications, Prevention & Control, Drug Therapy, Etiology, Therapy] (818)
 - 5 *Kidney Failure, Chronic/pc [Prevention & Control] (287)
 - 6 2 or 3 or 4 or 5 (9250) =糖尿病腎症関連の論文=
 - 7 *Angiotensin II/ai, tu, de [Antagonists & Inhibitors, Therapeutic Use, Drug Effects] (1196)
 - 8 irbesartan.mp. (404)
 - 9 losartan.mp. or exp LOSARTAN/ (3760)
 - 10 losartan.mp. (3760)
 - 11 *LOSARTAN/ai, tu [Antagonists & Inhibitors, Therapeutic Use] (404)
 - 12 7 or 8 or 10 or 11 (4861) =ARB 関連の論文=
 - 13 6 and 12 (97) =糖尿病腎症と ARB に関する論文=
 - 14 limit 13 to controlled clinical trial (5) =その中の CCT 論文=
 - 15 from 14 keep 1-5 (5)
 - 16 13 (97)
 - 17 limit 16 to randomized controlled trial (19) =その中の RCT 論文=
 - 18 from 17 keep 1-19 (19)

表 2. RENAAL 研究と IDNT 研究を対象とした患者背景の比較

Characteristics	RENAAL	IDNT
Arms	Losartan(N=751) Placebo (N=762)	Irbesartan (N=579) Placebo (N=569)
Follow-up	3.4 yrs	2.6 yrs
Follow-up rate	99.8%	99%
Mean age	60 yrs	59 yrs
	31 to 70 yrs	30 to 70 yrs
Men	63%	66%
Diabetes	type 2	type 2
Renal Disease	nephropathy	proteinuria
Hypertension	not specified	yes
Blood pressure	152 / 82	160 / 87
Antihypertensive agents		
ACE / ARB	prohibited	prohibited
Calcium channel B.	79% use	prohibited
Urinary albumin excretion	2350mg/day	1900mg/day
Serum creatinine	1.9mg/dl	1.67mg/dl
Glycosylated hemoglobin	8.5%	8.2%

表 3. 糖尿病腎症に対するアンギオテンシン II 拮抗薬の NNT 数値

<u>Endpoint</u>	<u>NNT (95% confidence interval)</u>
Composite	21 (12 to 94)
Doubling Cr	18 (12 to 44)
ESRD	20 (13 to 53)
Death	581 (32 to -36*)

*Minus sign indicates the direction of negative effect of the angiotensin II regimen.

表 4. 尿中アルブミン排泄率の効果サイズ (差の平均を SD で割った値) を併合したメタアナリシスの結果

Fixed-effect モデルを用いると効果サイズは 0.25 であり、併合結果は P=0.0003 で有意であるが、Random-effect モデルを用いると効果サイズは 0.22 であるものの、併合結果は統計学的に有意ではなくなる (P=0.19)。

<u>Citation</u>	<u>Effect</u>	<u>Year</u>	<u>Effect</u>	<u>Lower</u>	<u>Upper</u>	<u>NTotal</u>	<u>PValue</u>
Nielsen (1997)	UAE	1997	-0.13415	-0.54661	0.278317	93	0.515929
Chan (1997)	UAE	1997	1.143735	0.27629	2.011181	29	5.58E-03
LaCourciere (2000)	UAE	2000	-0.23089	-0.62319	0.161403	103	0.240619
IRMA (2001)	UAE	2001	0.343419	0.171678	0.515159	590	8.47E-05
Acbay (2001)	UAE	2001	-7.69E-02	-0.79929	0.645426	32	0.824878
Tan (2002)	UAE	2002	0.581538	0.126582	1.036494	80	1.04E-02
=====							
Combined (6)	Fixed		0.248808	0.114109	0.383506	927	3.05E-04
Combined (6)	Random		0.215513	-0.10708	0.538108	927	0.190152

Prevention of diabetic nephropathy by ARB

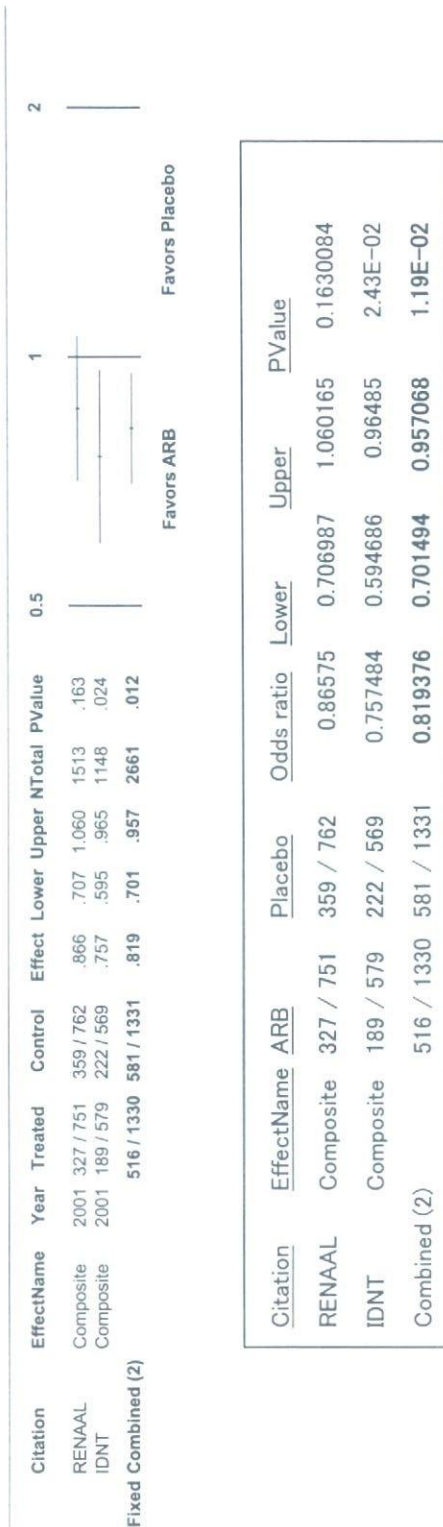


図 1. 複合エンドポイントに対するメタアナリシスの結果

Prevention of diabetic nephropathy by ARB

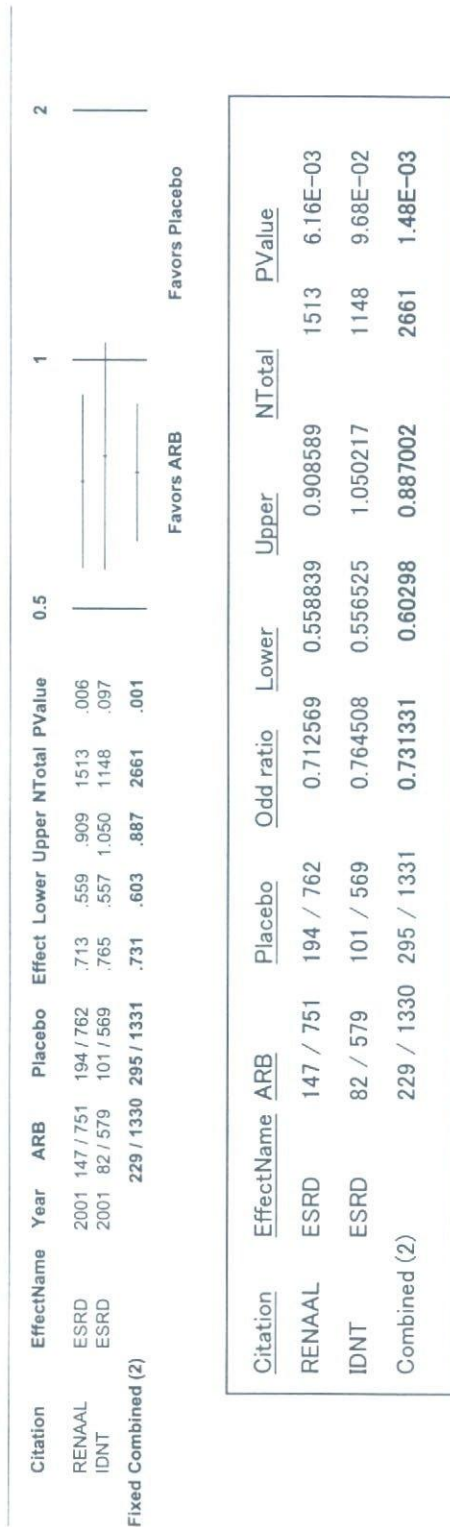


図 3. ESRD に対するメタアナリシスの結果

Prevention of diabetic nephropathy by ARB

Citation	EffectName	Year	ARB	Placebo	Effect	Lower	Upper	NTotal	PValue	0.5	1	2
RENAAL	Total death	2001	158 / 751	155 / 762	1.043	.814	1.338	1513	.738			
IDNT	Total death	2001	87 / 579	93 / 569	.905	.658	1.244	1148	.539			
Fixed Combined (2)			245 / 1330	248 / 1331	.989	.813	1.203	2661	.909			

Favors ARB Favors Placebo

Citation	EffectName	ARB	Placebo	Odd ratio	Lower	Upper	PValue
IDNT	Total death	87 / 579	93 / 569	0.905062	0.658303	1.244315	0.539007
RENAAL	Total death	158 / 751	155 / 762	1.043421	0.81359	1.338177	0.737744
Combined (2)		245 / 1330	248 / 1331	0.988624	0.812635	1.202727	0.90893

図4. 総死亡率に対するメタアナリシスの結果

分担研究報告書

食事要因と糖尿病:飲酒が糖尿病発症に与える影響に関する系統的レビュー

分担研究者 佐々木 敏

独立行政法人国立健康・栄養研究所栄養所要量策定企画・運営担当リーダー

研究要旨

糖尿病の発症・予防要因としての飲酒(アルコール摂取)の影響を検討するために、コホート研究に限って、2003年2月末日現在でMedlineに掲載されており、2002年まで(2002年を含む)に学術雑誌に掲載された論文を系統的にレビューした。該当した論文は15(国内からは2)であった。すべての研究が年齢で、ほとんど(9論文)が肥満度で統計学的な調整を行った結果を報告していた。非飲酒群に比べた各研究の最高飲酒群の糖尿病発症相対危険は3論文で有意な低下を示し、有意な上昇を示した研究はなかった。5論文でほぼ一貫した減少傾向(量-反応関係)を示した。全体として、30g/日程度までは相対危険が低下する傾向が多くの研究で認められ、その範囲は0.6から0.8の範囲にあり、このレベル(軽度または中等度)の飲酒は、糖尿病の発症をわずかに予防する可能性が示唆された。しかし、飲酒が糖尿病発症に与える影響は肥満度によって異なる可能性を示唆した論文もあり、今回の検討対象となった集団のほとんどが欧米人であり、日本人に比べると肥満傾向にある集団であったため、今回得られた結果をそのまま日本人に適用することには、科学的根拠は十分でないと考えられた。

A. 研究目的

科学的根拠に基づいた疾病予防・疾病管理を行うためには、徹底した既存資料(科学論文)の洗い出しとその有効活用が必須である。糖尿病においては、食事要因が、予防ならび治療において重要な役割を果たしていることが学術的ならびに一般的に知られている。予防や臨床の現場で有用なエビデンスを扱う場合には、ヒト研究に限定することが必要となる。しかし、食事要因と糖尿病の関連を扱ったヒト研究を十分に科学的な手続きを経て、系統的にまとめた資料はわが国では乏しいのが現状である。

そこで、本分担研究者は、糖尿病の予防なら

びに治療(コントロール)の食事要因に着目して、いくつかの食事要因について、系統的レビューを行うことを目的とする。

今回は、予防や治療の現場で、指導の対象項目となりやすく、一般の興味も高いと考えられる飲酒(アルコール)を取り上げることにした。

B. 研究方法

健康な成人集団を対象として、糖尿病の発症を結果因子とするコホート研究のみを検討対象とした。

2003年2月にMedline(PubMed)を用いて、「alcohol AND (diabetes OR diabetic) AND

(cohort OR prospective)」に該当し、2002年までに(2002年を含む)掲載された論文を抽出した。

次に、原著であり、対象集団の特性、追跡方法・期間、糖尿病罹患の定義、飲酒の量的把握、相対危険(および95%信頼区間)、相対危険算出時の調整因子が明らかであるものを抽出した。複数の方法を用いて解析した結果を示していた論文に関しては、もっとも多数の因子で調整した場合の結果を採用することにした。また、対象集団を特性によって分類し、層別解析を行っていた場合には、性別に報告されている場合を除き、層別解析でない結果(集団全体をまとめた解析結果)を採用することとし、男女別に結果が報告されていた場合は、男女別の結果をそれぞれ採用することとした。飲酒量にはさまざまな異なる単位が用いられていたため、以下の換算式を用いて「グラム(g)/日」に統一した。

unit(単位) = 12g、

回(頻度) = 12g/回、

ounce(米国用液量オンス) = 29.6ml

1ml エタノール = 0.794g エタノール

C. 結果

レビュー対象となった論文は15であり、地域別には、アメリカ・カナダが10、オーストラリア・ニュージーランドはなし、ヨーロッパが3、その他が2(2つとも日本)であった。

サマリー・テーブルを表1に示す。ひとつを除くすべての研究で、非飲酒者に比べた飲酒者の相対危険を算出しており、飲酒者は、1群(飲酒者全体)から4群(飲酒量によって分類)に分けられていた。過去飲酒者を非飲酒者とは分けて相対

危険を検討した研究はひとつのみであった。多くの研究で、飲酒者の相対危険は非飲酒者に比べて低い傾向にあり、有意に低い群が存在した研究は8であった。集団としてみた場合の飲酒量(飲酒の分布)は男女で大きく異なっていたが、飲酒者が非飲酒者に比べて危険が低い傾向は一致していた。ただし、2つの日本人を対象とした研究では、飲酒者における危険の低下は観察されていない。ほとんどの研究で可能性のある交絡因子は注意深く調整されていた。特に、年齢はすべての研究で、肥満度は10(肥脂厚を含めると11)の研究で、喫煙習慣は6の研究で、運動習慣または労働内容は7の研究で調整されていた。

表1の結果を図1(男性)および図2(女性)に図示した。ただし、各飲酒はその群の下限と上限の中間値で飲酒量を代表させた。最大飲酒群では上限がないため、そのひとつ下位の群の摂取幅を下限値に加えた値で代表させた。過去飲酒群は除外した。飲酒の有無で2群に分けて検討していた研究は除外した。非飲酒群が存在しない研究も除外した。さらに、ひとつの飲酒群を基準とした非飲酒群や他の飲酒群の相対危険を算出していた研究は、非飲酒群を基準とした相対危険を計算して、それを用いた。その結果、男女それぞれ、11および4つの研究が対象とされた。

男性では、1.3以上の相対危険の上昇を観察した研究は2つのみで、他はもっとも危険度が高い群でも1.1程度かそれ以下であった。30g/日程度までは、相対危険は減少する傾向が多くの研究で認められ、その範囲は0.6から0.8の範囲にあった。30g/日以上飲酒群を検討した研究は7つあったが、結果は一致していなかった。しかし、30g/日以上飲酒群における相対危険が30g/

日以下の群よりもさらに減少するという結果はどの研究でも得られなかった。女性では、研究数も4つと少ないうえに飲酒量も男性に比べると少ないため、結論を得ることは困難ではあるものの、すべての研究におけるすべての飲酒群で1.0より低い相対危険が観察された。複数の研究が存在した10g/日から20g/日程度の飲酒における相対危険は、0.6から0.9の範囲であった。

D. 考察

結果は一定ではないものの、軽度の習慣的な飲酒(たとえば、エタノールとして30g/日以下)は糖尿病の発症をわずかに予防する可能性(非飲酒群に比べた飲酒群の相対危険は0.6から0.9程度)を示唆する結果と考えられた。また、軽度飲酒における相対危険の減少に男女差は観察されなかった。また、エタノールとして30g/日以上飲酒群では相対危険がそれより低くなる傾向はないか、むしろ、上昇する傾向が観察された。

今回、検討に加えた論文は、糖尿病の発症の判定、統計学的な交絡因子の調整など、質の高い研究に限った。そのため、結果の信頼度は高いものと考えられるが、追跡対象者数または/および糖尿病発症数が少ない(たとえば、それぞれ1000人未満、50人未満)も含まれたため、研究の質について更に詳細に検討し、結果を解釈する必要があるものと考えられた。

ところで、今回、検討に加えた研究のほとんどが、肥満度(多くはBMI)で調整した結果を示していた。これは、アルコールの過剰摂取によって肥満が引き起こされ、肥満が糖尿病の原因になったとする「肥満を介する pathway」を除外するための

解析方法を用いたものであり、今回はエタノールが、肥満を介してではなく、直接に糖尿病の発症に関与しているかを検証するための解析と解釈しなくてはならない。しかし、疫学的には、一部の研究を除けば、習慣的飲酒量と肥満のあいだには明らかな関連は認められていないため、肥満度を統計学的に調整した今回検討対象とした研究の解析意図は「肥満の程度が糖尿病の大きな危険因子であり、その影響を除去するためのもの」と解釈するほうが適当であろうと考えられた。

最近、いくつかの研究によって、非肥満群における飲酒の糖尿病への影響は、肥満群におけるそれとは異なり、後者では飲酒は予防的に働く可能性があるが、前者では飲酒は糖尿病の発症に関与していないか、または、危険因子となる可能性が示唆されている。今回の研究の中で、日本人を対象とした2つの研究で飲酒と糖尿病とのあいだに有意な関連が観察されなかった一方、日本人に比較すると集団全体として肥満傾向にある欧米人を対象とした研究で飲酒が糖尿病の発症に予防的に働く可能性を示唆した研究が数多く得られたことは、この肥満の有無、または肥満の程度が、飲酒と糖尿病発症との関連に関与している可能性を示す結果かもしれない。

E. 結論

Medlineを用いて、飲酒習慣と糖尿病発症との関連を系統的レビューの手法を用いて検討した。15のコホート研究の研究を検討対象とした。全体として、30g/日程度までは相対危険が低下する傾向が多くの研究で認められ、その範囲は0.6から0.8の範囲にあり、このレベル(軽度または中等