

200400287B

厚生労働科学研究研究費補助金

長寿科学総合研究事業

高齢者糖尿病治療と健康寿命に関する
ランダム化比較研究

平成15年度—16年度 総合研究報告書

主任研究者 井藤英喜（東京都多摩老人医療センター）

平成17(2005)年3月

1/2

目次

I. 総括研究報告

高齢者糖尿病治療と健康寿命に関するランダム化比較研究・・・・・・・・・・ 1

井藤英喜

- (資料) 1) プロトコール・・・・・・・・・・ 19
- 2) 主要なイベントの定義・・・・・・・・・・ 24
- 3) 高齢者糖尿病を対象とした前向き大規模臨床介入研究を
担当される眼科医の先生方へ・・・・・・・・・・ 28
- 4) 倫理委員会申請書(案)・・・・・・・・・・ 30
- 5) 患者さんへの研究協力依頼文の案・・・・・・・・・・ 33
- 6) 同意書・・・・・・・・・・ 35
- 7) 登録時データ記入用紙(割り付け用)・・・・・・・・・・ 36
- 8) 登録時調査票・・・・・・・・・・ 38
- 9) 介入試験質問表(長寿2001年用)・・・・・・・・・・ 45
- 10) 介入試験質問表(長寿2001年用)
(医療者サイドが記入する質問)・・・・・・・・・・ 58
- 11) イベント記録用紙様式集・・・・・・・・・・ 61
- 12) 第3年次(平成16年)追跡調査票・・・・・・・・・・ 70
- 13) 介入試験質問表(長寿2004年用)・・・・・・・・・・ 80
- 14) 介入試験質問表(長寿2004年用)
(医療者サイドが記入する質問)・・・・・・・・・・ 87
- 15) 食物摂取状況調査票・・・・・・・・・・ 91

II. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・ 97

I. 総合研究報告書

高齢者糖尿病治療と健康寿命に関するランダム化比較研究

主任研究者 井藤英喜

東京都多摩老人医療センター 院長

研究要旨 高齢者糖尿病の治療の最終的な目的は、糖尿病であっても、健康寿命を維持し、QOLの高い生活を目指すことにある。その目的のためにどのような治療も実施すべきか明らかにする目的で、臨床的エビデンスとして最も有用とされるランダム化比較研究を遂行した。

本研究の対象は、治療介入効果が期待できる中等度以上の耐糖能低下を有する高齢者2型糖尿病である。対象を無作為に強化治療群（成人糖尿病と同様の管理目標を達成すべく治療を行う）と通常治療群（主治医が妥当と考える治療を行う）に分け追跡し、両群における糖尿病性細小血管症、動脈硬化性血管障害、死亡、死因、日常生活機能（ADL:Activity of Daily Living）、認知機能、うつ状態、糖尿病負担度などの推移を前向きに追跡し、2群間で比較検討すると同時に種々のサブ解析を行うこととしている。

本研究は平成12年から開始している。まず、平成12年4月から12月にかけてプロトコール、調査項目、群割り付け方法、研究データ管理システムを作成しつつ、研究協力者を募った。平成13年3月より平成14年2月にかけて症例登録を行い、全国39施設より1,173症例の高齢者糖尿病が登録された。登録症例にはADL低下例、うつ傾向例、認知機能低下例が、それぞれ、13、28、4%含まれていた。登録症例のうち585症例は強化治療群に、588症例は通常治療群に無作為に群分けされた。強化治療群および通常治療群の登録時HbA1Cは、それぞれ、 8.0 ± 0.8 および $8.1 \pm 0.9\%$ であり、年齢、性、血清脂質、血圧、糖尿病治療法、糖尿病性細小血管症、動脈硬化性血管障害、高脂血症治療薬、降圧剤の使用症例の頻度、糖尿病網膜症、腎症、虚血性心疾患、脳血管障害、高血圧、高脂血症の有無の計6個のリスクのいくつを有しているかは両群間に差異を認めず均等な割付が行われた。

本研究班では、平均追跡期間2及び3年に相当する平成15及び16年9月末までの生死、死因、動脈硬化性血管障害の発症の有無、糖尿病性細小血管症の発症・進展の有無および諸検査値の推移、栄養摂取量、ADL、うつ状態、糖尿病負担度の推移などにつき調査した。

回収できた登録時1,110例、第1年次1,076例、第2年次1,002例及び第3年次890例のデータを解析したところ、累積致命的エンドポイント44、非致命的エンドポイント75の計119のイベントが発生した。イベントの内容をみると、心筋梗塞15、狭心症11、突然死7、冠血管インターベンション9、脳血管障害が37、入院を要する心不全が8と心血管イベントが多発した。糖尿病に原因すると考えられる累積死亡数は通常治療群で6、強化治療群で11であり、両群の間に有意な差異は認めなかった。また、追跡開始後の体重、BMI、HbA1C、総コレステロール、トリグリセリド、HDL-コレステロール、収縮期血圧、拡張期血圧も両群においてほぼ同様の値で推移していた。このような事実は、高齢者糖尿病における治療の強化の困難さをしめしているものと考えられる。本報告書作成時には間に合わなかったが、今後調査票の回収をさらにすすめて、回収された調査票の精査、不明点の問い合わせ作業後、データを固定し、高齢者における糖尿病性細小血管症、動脈硬化性血管障害、死亡、ADL低下、認知機能低下、うつ状態、糖尿病負担度と治療法の関係や危険因子、それらの相互関係につき検討を行う予定である。

また、上記共同研究に加え、高齢者糖尿病の栄養摂取の推移、肥満との関係（井藤）、データ解析手法の開発（大橋）、糖尿病腎症の進展、改善とその要因（柏木）、日本人2型糖尿病における肥満、メタボリック症候群の特徴（山田）、高齢者糖尿病の認知機能低下の危険因子（横野、梅垣、三浦）、ABIの診断的価値、食後血糖値と加齢の関係（大庭）、高齢者糖尿病の心理に関する研究（荒木）、高齢者糖尿病における血管石灰の危険因子に関する研究（神崎）などが分担研究として行われ、多くの新しい知見が得られた。

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）

柏木 厚典（滋賀医科大学内分分泌代謝内科
教授）

山田 信博（筑波大学臨床医学系内科、代
謝・内分泌教授）

横野 浩一（神戸大学大学院医学系研究科
老年内科学教授）

梅垣 宏行（名古屋大学医学部附属病院老
年科助手）

三浦 久幸（国立長寿医療センター外来総
合診療科医長）

大庭 建三（日本医科大学老人科教授）

荒木 厚（東京都老人医療センター内分
泌科医長）

神崎 恒一（東京大学医学部老年病科講師）

A. 研究目的

高齢者 2 型糖尿病の治療の最終目的は、健康寿命を維持し、高い QOL で老後を過ごすようにすることである。このような目的のためには、どのような治療が最適であるのかを示したエビデンスは世界的にみてもまだない。

そこで、治療介入効果が期待できる中等度以上の耐糖能低下を示す高齢者 2 型糖尿病を登録し、成人糖尿病と同様の管理目標を達成すべく治療を行う強化治療群と主治医が妥当と考える治療を行う通常治療群に無作為に分け、治療を行いつつ前向きに追跡し、追跡期間中の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、死因、ADL、認知機能、うつ状態、糖尿病負担度などの推移を比較検討する、さらに種々のサブ解析を行うことにより、高齢者

2 型糖尿病における健康寿命、QOL 維持のための最適な治療法を明らかにすることが本研究の目的である。

尚、本研究は高齢者 2 型糖尿病を対象とし、臨床的エビデンスとして最も有用とされるランダム化比較研究の手法を用いて健康寿命と糖尿病治療の関係を明らかにする目的で実施される世界ではじめての研究である。

B. 研究方法

HbA1C が 7.5% 以上あるいは HbA1C が 7.0—7.5% で血圧、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 65 歳以上の 2 型糖尿病症例を登録する。登録例を、年齢、性、糖尿病治療法、HbA1C、血清脂質（総コレステロール、トリグリセリドおよび 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、HbA1C: 6.5%、血圧: 130/85 mmHg、血清総コレステロール: 冠動脈疾患 (-) 例; 200mg/dl、冠動脈疾患 (+) 例; 180mg/dl、LDL コレステロール: 冠動脈疾患 (-) 例; 120mg/dl、冠動脈疾患 (+) 例; 100mg/dl、トリグリセリド: 150 mg/dl 未満、HDL コレステロール: 40 mg/dl 以上を目標とした治療を行なう。一方、通常治療群では、主治医が妥当と考える治療を行う。これら 2 群の症例を前向きに追跡し、両群における諸検査値（体重、BMI、血圧、HbA1C、血清脂質、尿蛋白量など）、糖尿病性細小血管症、動脈硬化性血管障害

の発症の有無、死亡、死因、ADL、認知機能、うつ状態、糖尿病負担度の推移、栄養摂取量の推移などを比較検討する。

尚、ADL、認知機能、うつ状態、糖尿病負担度は、それぞれ老研式活動指標、ミニメンタルテスト (MMSE)、老年者うつスケール (GDS)、荒木・井藤の糖尿病負担度スケールを、また栄養摂取量は吉村の FFQ 法を用いて測定する。

尚、後述するように本研究は平成 12 年より開始されており、本研究班では、平均追跡期間 2 及び 3 年に相当する平成 15 及び 16 年 9 月末までの生死、死因、動脈硬化性血管障害の発症の有無、糖尿病性細小血管症の発症・進展の有無および諸検査値の推移、栄養摂取量、ADL、うつ状態、糖尿病負担度の推移などにつき調査した。

(倫理面への配慮)

被験者全例から、この研究の趣旨を口頭および文書で説明した上で、文書での同意書を得た。同意の撤回は、同意書提出後の追跡中のいつの時点でも可能とした。また、1 年毎に中間集計し、2 群間の糖尿病関連死あるいは糖尿病に関連した重大イベントの発生率に Log-rank test で 3 S.D. ($P < 0,001$) 以上の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している。研究中止の決定は、本研究に参加していない第 3 者および統計解析担当者より構成されるモニタリング委員会が決定権をもつこととした。

C. 研究結果

平成 12 年 4 月から 12 月にかけて、プロトコール、調査項目、調査票、群割り付け方

式およびデータ管理システム作成し、同時に研究協力施設の確保を行った。

平成 13 年 3 月から平成 14 年 2 月にかけて症例登録を行った。各施設における倫理委員会審査の遅延や中等度以上の耐糖能低下を示す 65-85 歳の 2 型糖尿病という登録条件に合致する症例が少ないなどの理由から登録は難行したが、最終的には 1,173 症例が登録された。その後、毎年 9 月 30 日を、当該年度の観察終了時点として調査を繰り返している。表 1 に研究協力施設ごとの割付症例数、回収調査票数、未回収調査票数、および脱落症例数を示した。また、表 2、3、4 には追跡開始後第 1 年次 (平成 14 年 9 月 30 日まで)、第 2 年次 (平成 15 年 9 月 30 日まで) および第 3 年次 (平成 16 年 9 月 30 日まで) に関する研究協力施設ごとの割付症例数、前年次脱落症例数、前年次転院症例数、当該年次追跡対象症例数、当該年次調査表回収数、データ入力数、当該年次脱落症例数、累積脱落症例数、当該年次転院症例数を示した。登録時に関しては 95% (1,110/1,153)、第 1 年次に関しては 93% (1,076/1,153)、第 2 年次に関しては 95% (1,002/1,057)、第 3 年次に関しては 86% (890/1,005) の当該年次追跡対象例の調査票が回収されている (最終的には 100% の回収率を目指している)。

表 4 に示すように第 3 年次までの累積脱落症例数は 54 症例 (4.6%) と、このような大規模臨床研究としては極めて少なく、精度の高い追跡が行われている。尚、登録時のデータを解析したところ、表 5 に示したように、本研究への登録症例には、ADL 低下例 (老研式活動能力指標 9 点以下)、う

つ傾向例（GDS 5 点以上）、認知機能低下例（MMSE 22 点以下）が、それぞれ 13、28、4%含まれていた。

登録された 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。表 6 に示したように、両群における登録時の年齢、性、糖尿病治療法、BMI、HbA1C、血清総コレステロール、トリグリセリド、HDL-コレステロール、収縮期血圧および拡張期血圧に差異は認めなかった。また、表 7 に示したように、75 歳以上、HbA1C \geq 7.5%以上、糖尿病網膜症、糖尿病性腎症、虚血性心疾患、脳血管障害、高脂血症薬使用、降圧薬使用の頻度および糖尿病網膜症、糖尿病性腎症、虚血性心疾患、脳血管障害、高脂血症および高血圧のいくつを有しているかを示したリスクの数にも両群間に有意差を認めなかった。

表 8 に両群における、追跡開始前後の体重、BMI、HbA1C、総コレステロール(TC)、トリグリセリド(TG)、HDL-コレステロール(HDL-C)、収縮期血圧および拡張期血圧の推移を示した。いずれの検査値の推移においても両群間に大きな差異は認められなかった。

表 9 に追跡開始後 3 年次までに発生した累積イベント数を示したが、119 件とかなりの数のイベントが発生している。イベントの内容をみると、心筋梗塞 15 件、狭心症 11 件、突然死 7 件、冠血管インターベンション 9 件、脳血管障害が 37 件、入院を要する心不全が 8 件と致死のおよび非致死的心血管イベントが多発した。しかし、表 10 に示すように、両群における致死のおよび非致死の初発心血管イベント発生頻度を比較したところ、糖尿病関連死（心筋梗塞死

+突然死・腎不全死+高・低血糖死）、非糖尿病関連死（悪性新生物+肺炎+その他の原因による死亡）、冠血管イベント（心筋梗塞死+非致死的心筋梗塞+狭心症+冠血管インターベンション）、脳血管イベント（脳血管障害死+非致死の脳血管障害）、心血管イベント（冠血管イベント+脳血管イベント+突然死+腎不全死+糖尿病性足病変+入院を要する心不全）において有意な群間の差異は認めなかった。

また、各班員は共同研究に加え、分担研究を実施した。分担研究の詳細は、平成 15 年度および平成 16 年度研究報告書の分担研究報告に詳しいが、概略を以下に簡潔にのべることとする。

井藤は吉村らとともに、平成 15 年度は塘路記事データを用いて肥満と食品・栄養摂取の関係、平成 16 年度は平成 16 年におこなった食品・栄養摂取調査結果を登録時の結果と比較するなどの方法を用い肥満と食品・栄養摂取との関係が深いことを明らかにした。大橋は、日本動脈硬化縦断研究（JALS）に登録された日本人約 40,000 例を対象とした検討から dietary pattern が（平成 15 年度）、また脈圧の脳卒中の危険因子であることを明らかにする研究からスプライン回帰モデルが（平成 16 年度）、本研究班の研究結果の解析にも有用であることを示した。柏木は糖尿病性腎症の進展の危険因子に年齢差のあること（平成 15 年度）、微量アルブミン尿期の 41%に正常アルブミン尿期への改善が見られること、レニン・アンジオテンシン系阻害薬の使用が改善に微量アルブミン尿期から正常アルブミン尿期への改善に寄与すること（平成 16 年度）を明らかにした。山田

は、本研究班で実施している高齢者糖尿病に対する介入研究の姉妹研究である日本人成人糖尿病を対象とした治療介入研究（JDC-Study）登録例を用いて日本人2型糖尿病における肥満（平成15年度）及びメタボリック症候群の特徴（平成16年度）を明らかにした。その結果、日本人2型糖尿病の肥満の原因は必ずしも過食とはいえないこと、日本人2型糖尿病にもメタボリック症候群が多いものの、メタボリック症候群が心血管イベント発症の危険因子となるか否かはメタボリック症候群をどの診断基準を用いて行うかにより異なっていることを明らかにした。この結果より日本人に適したメタボリック症候群の定義を至急検討すべきと提言している。横野は認知機能低下例の糖尿病療養におけるキーパーソン存在の重要性（平成15年度）、認知機能低下と血糖、血清脂質、血圧との間に有意な関係が認められないこと（平成16年度）を明らかにした。梅垣は血糖コントロールの改善により認知機能の改善を望めること（平成15年度）、本研究班登録症例の登録時データを解析し高年齢、低身長、低BMI、長期糖尿病罹病期間、低Lp(a)および運動習慣のないことが認知機能低下の危険因子であること（平成16年度）を明らかにした。三浦は、運動の認知機能機能に及ぼす効果についての基礎検討（平成15年度）、インスリン抵抗性と認知機能の間に負の有意な相関のあることを明らかにした（平成16年度）。大庭は、平成15年度にはABIの臨床的有用性と限界を明らかにし、平成16年度には高齢者に多いとされる食後高血糖は、加齢そのものが主要な要因となり生じるものではないことを明らかにした。荒木は、平成

15年度は積極的コーピングの低下が脳血管障害の危険因子となること、平成16年度は本研究班の登録例の登録時のデータを解析し、うつ状態の危険因子として、認知機能低下、ADL低下、視力障害および糖尿病薬に起因する低血糖が月に1回以上生じることが重要な危険因子となることを明らかにした。神崎は、平成15年度に東京大学附属病院老年病科入院例において生活習慣病を持つ例の増加していること、また平成16年度には本研究班の登録例の登録時のデータを解析し、動脈硬化の一つの指標である大動脈石灰化の危険因子として、高年齢、拡張期血圧低値およびメタボリック症候群（+）が重要であることを明らかにした。

D. 考察

糖尿病に関する大規模治療介入研究は、米国人1型糖尿病を対象としたDCCT、英国人2型糖尿病を対象としたUKPDS、日本人2型糖尿病を対象としたKumamoto Study、JDC-Studyがある。しかし、高齢者糖尿病を対象とした大規模治療介入研究は本研究班での研究が世界ではじめてである。

本研究班で実施している高齢者2型糖尿病を対象とした治療介入研究は、血糖値、体重、血圧、血清脂質、Lp(a)、血中インスリン濃度といった通常の危険因子の高齢者糖尿病における意義を明らかにするだけでなく、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や、逆にそれらが血管障害の発症にどのように関わるかと言った問題についてもある一定の結論を得ることが期待される研究である。

本研究班では、平均追跡期間2および3

年の調査を行い、そのデータを解析した。本研究登録症例の平成 16 年度調査までの脱落率は 4.6%と低く、本研究では信頼性の高い追跡が行われている。平均追跡期間が 3 年で、すでに 119 の重大なイベントの発生が観察されている。このようなイベントの多発は、高齢者であるということが大きな要因になっているのであろう。今後さらに 2-3 年追跡すればイベントの危険因子や健康寿命を保つための治療指針の作成に十分な科学的根拠を提出できるイベント数が観察されるものと考えられる。

現時点では、検査値やイベント発生率に群間の差異は認めていない。この事実は、高齢者における強化治療の困難さを示したものとも言えるだろう。群間の差異はみられないとしても両群における治療内容やその推移と治療結果との関係性を解析することにより、日本での高齢者糖尿病の治療の実態を明らかにすることができるであろうと考えられる。また、単に 2 つの治療法の群間比較のみでなく、全症例を用いたサブ解析の結果も合わせ考慮することにより、高齢者糖尿病において健康寿命を延長し、QOL の高い生活をおくるための治療のあり方に関するエビデンスが得られるものと考えられる。

登録時データの解析から明らかになりつつあることは高齢者の健康寿命における脳血管障害、糖尿病性細小血管症予防の重要性であった（平成 15 年度の報告書に詳しい）。今後、さらに追跡を継続していくなから、高齢者 2 型糖尿病におけるこれらの血管障害の危険因子、防御因子を栄養摂取、運動量、臨床検査値などの側面から多面的に解析し、高齢者 2 型糖尿病治療の治療

指針を明らかにしたいと考えている。

また、本研究班における分担研究においても興味深い結果が得られた。井藤らは高齢者 2 型糖尿病において食品・栄養摂取と肥満の関係が深いこと、大橋は本研究班のデータ解析に dietary pattern による食品・栄養摂取状況の把握、あるいはスプライン回帰モデルによる解析が有用であることを、柏木は糖尿病性腎症の進展あるいは改善頻度とその要因を、山田は日本人 2 型糖尿病における肥満やメタボリック症候群の特徴を明らかにした。梅垣は認知機能低下の、荒木はうつ状態の、また神崎は大動脈石灰化の危険因子を本研究の登録症例の登録時データを用いて明らかにした。荒木は、積極的コーピングの低下が脳血管障害の危険因子であることも明らかにし、糖尿病療養における心理学的支援の重要性を明らかにした。さらに三浦はインスリン抵抗性の増加が高齢者 2 型糖尿病における認知機能低下の危険因子となることを示した。また、横野は糖尿病の代謝異常が必ずしも認知機能低下に結びつかない可能性を、大庭は ABI の臨床応用の有用性と限界、あるいは食後高血糖の発症には加齢そのものが重要な役割をはたすものではないことなどを明らかにした。これらは、いずれも新しい知見であり、今後の高齢者糖尿病の診療のあり方に大きく貢献するものと考えられる。

E. 結論

高齢者 2 型糖尿病を対象とした大規模治療介入研究を計画、遂行した。世界に十分情報発信できる症例数を用い、脱落例の極めて少ない精度の高い追跡調査が行われた。さらに、あと 2-3 年追跡を継続できれば、

高齢者2型糖尿病の健康寿命を延長するための治療指針作成のための臨床的エビデンスが得られるものと期待できる。

また、分担研究として行われた研究において、高齢者糖尿病に関する新しい知見が多くえられた。

F. 健康危険情報

本研究にまつわる健康危険情報は、現在のところ特になし。

G. 研究発表

- 1) H. Sone, H. Ito, Y. Ohashi, Y. Akanuma, N. Yamada, Japan Diabetes Complication Study Group: Obesity and type 2 diabetes in Japanese patients. *Lancet* 361:85, 2003
- 2) H. Kazama, S. Usui, M. Okazaki, T. Hosoi, H. Ito, H. Orimo: Effects of bezafibrate and pravastatin on remnant-like lipoprotein particles and lipoprotein subclasses in type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 59:181-189, 2003
- 3) A. Araki, H. Ito, Y. Majima, T. Hosoi, H. Orimo: Association between plasma homocysteine concentrations and asymptomatic cerebral infarction or leukoaraiosis in elderly diabetic patients. *Geriatrics and Gerontology International* 3:15-23, 2003
- 4) A. Araki, H. Ito, T. Hosoi, H. Orimo: Plasma homocysteine and cognitive function in elderly patients with diabetes mellitus. *Geriatrics and Gerontology International* 3:86-92, 2003
- 5) H. Sone, Y. Yoshimura, H. Ito, Y. Ohashi, N. Yamada, for the Japan Diabetes Complications Study Group: Energy intake and obesity in Japanese patients with type 2 diabetes. *Lancet* 363:248-249, 2004
- 6) N. Mogi, H. Umegaki, A. Hattori, N. Maeda, H. Miura, M. Kuzuya, H. Shimokata, F. Ando, H. Ito, A. Iguchi: Cognitive function in Japanese elderly with type 2 diabetes mellitus. *J Diabet Compl* 18:42-46, 2004
- 7) A. Araki, T. Nakano, K. Oba, C. Ito, S. Mori, S. Ishibashi, F. Umeda, R. Abe, H. Kojima, R. Kikkawa, R. Kawamori, H. Ito: Low well-being, cognitive impairment and visual impairment associated with functional disabilities in elderly Japanese patients with diabetes mellitus. *Geriatric Gerontol Int* 4: 15-24, 2004
- 8) T. Horiuti, H. Kazama, A. Araki, J. Inoue, T. Hosoi, T. Onouchi, S. Mizuno, H. Ito, H. Orimo: Impaired gamma carboxylation of osteocalcin in elderly women with type II diabetes mellitus; relationship between increase in undercarboxylated osteocalcin levels and low bone mineral density. *J Bone Miner Metab* 22:236-240, 2004
- 9) A. Araki, Y. Murotani, F. Kamimiya, H. Ito: Low well-being is an independent predictor for stroke in elderly patients with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 52:

- 205-210, 2004.
- 10) A Araki, H Ito: Glucose metabolism, advanced glycation endproducts, and cognition. Geriatrics and Gerontology International 4: S108-S110, 2004.
- 11) M Tahashi, A.Araiki, H Ito. Development of a new method for simple dietary education in elderly patients with diabetes mellitus. Geriatrics and Gerontology International 4: 111-119, 2004.

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。

表5 登録症例1,173例の臨床背景のADL(老研式活動能力指標),うつ状態(GDS)および認知機能(MMSE)の分布

老人研式活動能力指標
(N=959)

	累積%
0-1	0.6
2	1.1
3	1.4
4	2.4
5	3.2
6	4.2
7	6.0
8	8.9
9	13.1
10	20.5
11	31.7
12	50.5
13	100

GDS
(N=914)

	累積%
0	9.4
1	22.8
2	36.9
3	50.2
4	61.4
5	71.6
6	78.1
7	83.7
8	88.6
9	91.8
10	95.1
11	97.3
12-15	100

MMSE
(N=909)

	累積%
~18	0.7
19	1.1
20	1.8
21	2.1
22	3.8
23	6.5
24	10.1
25	16.1
26	25.4
27	33.5
28	42.4
29	61.1
30	100

表6 登録症例1,173例の臨床背景(1)

	通常治療群 (N=588)	強化治療群 (N=585)
年齢(歳)	71.7±4.7	71.9±4.6
性(男/女)	272/316	271/314
糖尿病治療法 (食事/経口薬/インスリン)	53/357/178	51/357/177
BMI	23.5±3.3	23.9±3.3
HbA1C(%)	8.1±0.9	8.0±0.8
総コレステロール(mg/dl)	202±33	202±34
トリグリセライド(mg/dl)	131±70	137±110
HDL-コレステロール(mg/dl)	56±17	57±19
収縮期血圧(mmHg)	137±16	137±16
拡張期血圧(mmHg)	75±10	75±9

表7 登録症例1,173例の臨床背景(2)

	通常治療群 (N=588)	強化治療群 (N=585)
75歳以上	28% (164/588)	29% (167/585)
HbA1C \geq 7.5%	79% (463/588)	80% (466/585)
糖尿病網膜症	48% (283/587)	48% (280/584)
顕性糖尿病性腎症	49% (288/585)	47% (273/585)
虚血性心疾患	16% (96/588)	15% (87/585)
脳血管障害	12% (73/588)	13% (78/585)
高脂血症薬の使用	62% (365/587)	65% (378/585)
降圧薬の使用	47% (275/587)	47% (277/585)
リスクの数(～1/2～4/5～) ^註	113/436/39	107/436/42

註:糖尿病網膜症、腎症、虚血性心疾患、脳血管障害、高脂血症、高血圧の有無の6個

表8 研究の現状:検査値の推移

	通常治療群				強化治療群			
	前	H14	H15	H16	前	H14	H15	H16
体重(kg)	57.5 ¹⁾	57.4	57.2	56.8	58.0	57.3	57.5	57.5
BMI(kg/m ²)	23.5 ¹⁾	23.5	23.5	23.4	23.9	23.8	23.9	23.8
HbA1C(%)	8.1 ¹⁾	7.7	7.6	7.5	8.0	7.5	7.4	7.4
TC(mg/dL)	202 ¹⁾	200	198	194	202	197	198	193
TG(mg/dL)	113 ²⁾	111	112	108	114	110	110	108
HDL-C(mg/dL)	56 ¹⁾	56	55	55	57	55	55	55
収縮期血圧(mmHg)	137 ¹⁾	136	135	135	137	135	136	133
拡張期血圧(mmHg)	75 ¹⁾	74	73	72	75	73	74	72

1):MEAN, 2):MEDIAN

表9 累積イベント発生数(H17, 3現在)

	イベントの種類	イベント数
致命的イベント	心筋梗塞	7
	突然死	7
	脳血管障害	2
	腎不全死	1
	高・低血糖死	0
	悪性新生物	19
	肺炎	5
	その他	3
	小計	44
非致命的イベント	心筋梗塞	8
	狭心症	11
	冠インターベンション	9
	入院を要する心不全	8
	脳血管障害	35
	糖尿病性足病変	4
	小計	75
総計		119

表10 致死のおよび非致死の初発イベント総数と群間の発生頻度の比較
(平成17年3月現在)

	イベント数	P値 (log-rank) 通常治療群 vs 強化治療群
1) 糖尿病関連死*	17	0.2361
2) 非糖尿病関連死	27	0.6046
3) 心筋梗塞死+非致死的心筋梗塞 +狭心症+冠血管インターベンション	28	0.9481
4) 脳血管障害死+非致死の脳血管障害	35	0.0708
5) (3)+(4)+突然死+腎不全死 +糖尿病性足病変+心不全	79	0.2390

* : 心筋梗塞死+突然死+予期しなかった死+脳血管障害死+腎不全死+高・低血糖死

表5 登録症例1,173例の臨床背景のADL(老研式活動能力指標),うつ状態(GDS)および認知機能(MMSE)の分布

老人研式活動能力指標
(N=959)

	累積%
0-1	0.6
2	1.1
3	1.4
4	2.4
5	3.2
6	4.2
7	6.0
8	8.9
9	13.1
10	20.5
11	31.7
12	50.5
13	100

GDS
(N=914)

	累積%
0	9.4
1	22.8
2	36.9
3	50.2
4	61.4
5	71.6
6	78.1
7	83.7
8	88.6
9	91.8
10	95.1
11	97.3
12-15	100

MMSE
(N=909)

	累積%
~18	0.7
19	1.1
20	1.8
21	2.1
22	3.8
23	6.5
24	10.1
25	16.1
26	25.4
27	33.5
28	42.4
29	61.1
30	100

表6 登録症例1,173例の臨床背景(1)

	通常治療群 (N=588)	強化治療群 (N=585)
年齢(歳)	71.7±4.7	71.9±4.6
性(男/女)	272/316	271/314
糖尿病治療法 (食事/経口薬/インスリン)	53/357/178	51/357/177
BMI	23.5±3.3	23.9±3.3
HbA1C(%)	8.1±0.9	8.0±0.8
総コレステロール(mg/dl)	202±33	202±34
トリグリセライド(mg/dl)	131±70	137±110
HDL-コレステロール(mg/dl)	56±17	57±19
収縮期血圧(mmHg)	137±16	137±16
拡張期血圧(mmHg)	75±10	75±9

表7 登録症例1,173例の臨床背景(2)

	通常治療群 (N=588)	強化治療群 (N=585)
75歳以上	28% (164/588)	29% (167/585)
HbA1C \geq 7.5%	79% (463/588)	80% (466/585)
糖尿病網膜症	48% (283/587)	48% (280/584)
顕性糖尿病性腎症	49% (288/585)	47% (273/585)
虚血性心疾患	16% (96/588)	15% (87/585)
脳血管障害	12% (73/588)	13% (78/585)
高脂血症薬の使用	62% (365/587)	65% (378/585)
降圧薬の使用	47% (275/587)	47% (277/585)
リスクの数(～1/2～4/5～) ^註	113/436/39	107/436/42

註:糖尿病網膜症、腎症、虚血性心疾患、脳血管障害、高脂血症、高血圧の有無の6個

表8 研究の現状:検査値の推移

	通常治療群				強化治療群			
	前	H14	H15	H16	前	H14	H15	H16
体重(kg)	57.5 ¹⁾	57.4	57.2	56.8	58.0	57.3	57.5	57.5
BMI(kg/m ²)	23.5 ¹⁾	23.5	23.5	23.4	23.9	23.8	23.9	23.8
HbA1C(%)	8.1 ¹⁾	7.7	7.6	7.5	8.0	7.5	7.4	7.4
TC(mg/dL)	202 ¹⁾	200	198	194	202	197	198	193
TG(mg/dL)	113 ²⁾	111	112	108	114	110	110	108
HDL-C(mg/dL)	56 ¹⁾	56	55	55	57	55	55	55
収縮期血圧(mmHg)	137 ¹⁾	136	135	135	137	135	136	133
拡張期血圧(mmHg)	75 ¹⁾	74	73	72	75	73	74	72

1):MEAN, 2):MEDIAN