

700500202 A

厚生労働科学研究研究費補助金

長寿科学総合研究事業

高齢者糖尿病に対する総合診療体制確立のための  
総合的研究—無作為化比較研究（J-EDIT）を中心に

平成17年度総括研究報告書

主任研究者 井藤英喜

（財団法人東京都保健医療公社 多摩北部医療センター）

平成18（2006）年3月

## 目 次

### I. 総括研究報告

|  |    |
|--|----|
| 高齢者糖尿病に対する総合的診療体制確立のための総合的研究<br>—無作為化比較研究 (J-EDIT) を中心に— | 1  |
| 井藤英喜   |    |
| (資料) 第4年次 (平成17年) 調査票                                    | 11 |
| イベント記録用紙   |    |
| 脱落・死亡症例連絡票   |    |

### II. 分担研究報告

|  |    |
|--|----|
| 1. 高齢者2型糖尿病におけるメタボリックシンドロームの頻度—J-EDIT<br>登録時データを用いた検討—                       | 21 |
| 井藤英喜   |    |
| 2. 動脈硬化性疾患に対する諸リスク因子の予測力評価   | 27 |
| 大橋靖雄、飯室 聡、徳田洋介   |    |
| 3. 高齢者2型糖尿病患者での微量アルブミン尿症の regression が心血管<br>イベント発症に及ぼす影響—滋賀糖尿病合併症経過外来データより— | 31 |
| 柏木厚典、西尾善彦、荒木信一   |    |
| 4. 日本の2型糖尿病患者におけるメタボリックシンドロームとその<br>構成因子が冠動脈疾患・脳卒中発症に及ぼす影響の検討                | 36 |
| 曾根博仁、水野佐智子、大橋靖雄、山田信博   |    |
| 5. 高齢者糖尿病におけるメタボリックシンドロームに関する研究  | 48 |
| 横野浩一   |    |
| 6. 高齢者糖尿病に対する総合診療体制確立のための総合的研究   | 52 |
| 梅垣宏行   |    |
| 7. 高齢者II型糖尿病患者における認知機能に関する研究—運動<br>療法による認知機能への影響について—                        | 59 |
| 三浦久幸、佐竹昭介  |    |
| 8. 高齢者の 1.5-Anhydroglucitol (1.5AG) と頸動脈超音波所見<br>との関連—非糖尿病患者の断面調査による検討—      | 64 |
| 大庭建三、中野博司、渡邊健太郎、大内基司   |    |

|  |    |
|--|----|
| 9. 高齢者糖尿病患者の認知機能低下と死亡の関連                                 | 77 |
| 荒木 厚   |    |
| 10. 心血管組織石灰化の分子機序の解明—HMG-CoA還元酵素阻害剤<br>(スタチン)の石灰化抑制作用の検討 | 83 |
| 飯島勝矢   |    |
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表                                      | 88 |

# I . 総括研究報告

## 高齢者糖尿病に対する総合診療体制確立のための総合的研究 —無作為化比較研究（J-EDIT）を中心に—

主任研究者 井藤英喜

財団法人東京都保健医療公社 多摩北部医療センター 院長

**研究要旨** 高齢者糖尿病の治療の目的は、糖尿病であっても、可能な限り健康寿命を長く維持する、また合併症や生活機能の低下があってもQOLの高い生活を送れるように医療を通して支援することである。その目的のためにどのような治療を実施すべきか明らかにするため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、追跡開始後4年目の調査を実施した。

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、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変化を前向きに追跡し2群間で比較検討する。同時に、検査値など臨床諸指標と上記諸観察項目との関係にき種々のサブ解析を行うこととしている。

平成12年4月から12月にかけてプロトコル、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。登録症例は無作為に、585症例は強化治療群に、588症例は通常治療群に群分けされた。強化治療群および通常治療群のHbA1Cは、それぞれ、 $8.0 \pm 0.8$ および $8.1 \pm 0.9$ であり有意差を認めなかった。さらに、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についても両群間に差異を認めず均等な割付が行われた。

本年度は、平均追跡期間4年に相当する平成17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などにつき調査した。平成17年12月までに入力できた579例（本年度追跡対象903症例の64%、ただし前年度までのデータはそれぞれの年度の追跡対象の91—95%以上のデータ入力が行われている）のデータを解析したところ、累積致死的エンドポイント72件、非致死的エンドポイント94件の計146件のイベントが発生した。しかし、糖尿病に原因すると考えられる死亡、心血管イベントの発生率には両群の間に有意な差異は認めなかった。また、追跡開始後4年の成績も含め追跡開始後の体重、BMI、HbA1C、血清脂質、血圧などの推移にも群間の差異を認めなかった。

また、上記共同研究に加え、高齢者糖尿病におけるメタボリックシンドロームの実態（井藤、横野）、高齢者糖尿病のメタボリックシンドローム構成因子の危険因子としての意義（大橋）、高齢者糖尿病における糖尿病腎症の改善と心血管イベントの関係（柏木）、日本人2型糖尿病におけるメタボリック症候群と動脈硬化性血管障害の関係（山田）、高齢者糖尿病の認知機能低下の危険因子（梅垣）、認知機能低下例の死亡の危険因子（荒木）、認知機能への運動療法の効果（三浦）、頸動脈超音波所見と1,5AGの関係（大庭）、心血管組織石灰化の分子機序に関する研究（飯島）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生物統計学・疫学教授）

柏木 厚典（滋賀医科大学内科学第3講座教授）

山田 信博（筑波大学大学院人間総合科学臨床医学系内分泌代謝糖尿病内科教授）

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）

飯島 勝矢（東京大学大学院医学系研究科加齢医学講座助手）

#### A. 研究目的

高齢者2型糖尿病の治療の最終目的は、糖尿病であっても、可能な限り健康寿命を長く維持する、また合併症や、合併症あるいはそれ以外の原因による生活機能の低下があってもQOLの高い生活を送れるように医療を通して支援することである。このような目的のためには、どのような糖尿病治療が必要であるのかを検討した成績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厳格な管理目標を達成すべく治療を行う強化治療群と、主治医が高齢であること、あるいは個々の高齢者のもつ背景などを勘案して妥当と考える治療を行う通常治療群に無作為に分け、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こととした。群間比較の成績に加え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。

本研究は高齢者2型糖尿病を対象として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高齢者糖尿病における健康寿命、QOLなどと糖尿病治療の関係について検討を行う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型糖尿病症例を対象とした。対象を、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群に分けた。強化治療群においては、体重はBMI:25 kg/m<sup>2</sup>、HbA1C:6.5%、血圧:130/85 mmHg、血清総コレステロール:冠動脈疾患(-)例;200 mg/dl、冠動脈疾患(+ )例;180 mg/dl、LDLコレステロール:冠動脈疾患(-)例;120 mg/dl、冠動脈疾患(+ )例;100 mg/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、主治医が年齢や種々の背景を考慮し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こととした。

尚、ADL、認知機能、うつ状態、糖尿病負担度は、それぞれBarthel Indexおよび老研式活動指標、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。

(倫理面への配慮)

本研究への参加は、各施設の倫理委員会での審議、了承を得た。また、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月の1年間に症例登録を行い、最終的に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、2に研究協力施設ごとの割付症例数、第4年次および第3年次(昨年度)の前年次までの累積脱落症例数、前年次までの累積転院症例数、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、当該年次も含めた累積脱落症例数、当該年次転院症例数を示した。平成17年12月現在で第4年次の追跡対象903例中583例(65%)の調査票が回収され、579例(64%)の症例のデータ入力が行われており、このデータを使用して解析を行った。また、第3年次に関しては、表2に示すごとく、91%の調査票が回収され、90%の症例のデータ入力が行われている。成績は示さなかったが、登録時に関しては95%、第1年次に関しては93%、第2年次に関しては95%の調査票が回収され、入力もすみ、今回の解析データとして用いられている。尚、表1に示すように第4年次までの累積脱落症例数は63症例(5.4%)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。

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3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4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5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6に追跡開始後4年次までに発生した累積イベント数を示したが、146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17件、狭心症12件、突然死8件、冠血管インターベンション11件、脳血管障害が47件、入院を要する心不全が12件と致死のおよび非致死的心血管イベントが多発した。また、脳血管障害(47件)が冠血管イベント(心筋梗塞+狭心症+冠血管インターベンション:40件)より多く発症した。

しかし、表7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+脳血管障害死+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、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にする。

井藤は、J-EDIT登録時データを用い高齢者糖尿病におけるメタボリックシンドロームの頻度について解析し、メタボリックシンドロームの定義により頻度が異なること、いずれの定義を用いても日本人成人糖尿病を対象としたJDC-Studyのデータと比較し高齢者糖尿病では明らかにメタボリックシンドロームの頻度が高値であることを明らかにした。この事実は、高齢者糖尿病における肥満の果たす役割の重要性を示唆しているものと考えられた。大橋は、J-EDITの登録時データを用いメタボリックシンドロームおよびそれを構成する因子のうちいずれが動脈硬化性血管障害の予知因子として重要であるかを検討し、メタボリックシンドロームであるか否かよりむしろ血圧およびトリグリセリド高値が動脈硬化性血管障害予知因子として重要である可能性のあることを明らかにした。柏木は微量アルブミン尿期の糖尿病症例のうち正常アルブミン尿期への寛解 (remission) が見られた症例では、非寛解例と比較し動脈硬化性血管障害の発症頻度が低値となることを8年間の追跡調査明らかにした。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型糖尿病におけるメタボリック症候群の動脈硬化性血管障害の予知因子としての意義につき検討した。その結果、心血管疾患を合併していない日本人2型糖尿病の約半数はメタボリック症候群であるものの、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ること、IDF (国際糖尿病連盟) 診断基準によるメタボリックシンドロームは日本人糖尿病の動脈硬化性血管障害の予知因子としての意義は認められない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シンドロームの

定義は、日本人のエビデンスに基づき定めるべきと提言している。横野は、J-EDIT登録時データを用い、高齢者糖尿病でメタボリックシンドロームと診断される症例では動脈硬化性兼官障害の合併率が高いこと、高齢女性糖尿病でメタボリックシンドロームと診断される症例では老研式活動能力が低値でありうつ指標が高値であることを明らかにした。梅垣は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、脳血管障害既往および血清アルブミン低値が認知機能低下の危険因子であることを明らかにした。三浦は、運動療法が認知機能に及ぼす影響について検討を行ったが追跡6ヶ月では有意な変化を認めなかった。大庭は、食後高血糖の一つの指標とされる1.5-Anhydroglucitol (1.5AG) と頸動脈硬化との関係について検討し、両者に有意な関係の認められることを明らかにした。荒木は、認知機能低下は早期死亡の一つの危険因子であること、また認知機能低下例ではHbA1C、高値、血清クレアチニン高値、ADL低下が早期死亡の危険因子であり、アンジオテンシン交換酵素阻害薬 (ACE) もしくはアンジオテンシンII受容体拮抗薬 (ARB) が死亡の防御因子であることを明らかにした。飯島は、血管の石灰化にGas6-Axl survival pathwayの抑制によるアポトーシスが関与しており、スタチンがその経路を復活させ石灰化を抑制す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、米国で実施された1型糖尿病を対象としたDCCT、英国で実施された2型糖尿病を対象としたUKPDS、日本で実施された2型糖尿病を対象としたKumamoto Studyがあり、日本人成人2型糖尿病を対象としたJDC-Studyが実施中である。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なく、本研究班での研究が世界ではじめてである。

また、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。

本年度は平均追跡期間4年の調査を行い、データを中間解析した。これまでの脱落率は5.3%と低く、信頼性の高い追跡が行われている。平均追跡期間が4年で、すでに146件の重大なイベントが観察されている。糖尿病では冠動脈イベントが圧倒的に多発するとされている欧米のデータと比較し、脳血管障害(47件)が冠動脈イベント(心筋梗塞+狭心症+血管インターベンション:40件)とほぼ同数発症していることが注目された。日本人糖尿病では、今尚脳血管障害が重要な位置をしめていることが明らかとなった。

強化治療群と通常治療群の比較ということがJ-EDITの主要な課題であるが、現時点では検査値やイベント発生率に群間の差異を認めていない。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、治療のあり方を考察できるものと考えられる。

登録時の調査票がほぼ回収できたので、その解析を開始している。本年度は、高齢者糖尿病におけるメタボリックシンドロームの実態や動脈硬化危険因子としての意義が検討された。高齢者糖尿病では、メタボリックシンドロームと診断される症例の多いこと(井藤)、動脈硬化性血管障害やADL低下、うつと関係の深いこと(横野)などが明らかにされた。成人糖尿病を対象とした山田らの分担研究では糖尿病では、新たにメタボリックシンドロームと診断を加えることによりハイリスクの患者を選択することにはならないという結果と比較し、高齢者糖尿病でメタボリックシンド

ロームと診断される症例は動脈硬化性血管障害やADL低下、うつなどのハイリスク例と考えられる結果がえられた。その意味で、メタボリックシンドロームの有無は、高齢者では重要であるのかもしれない。しかし、縦断研究ではメタボリックシンドロームと動脈硬化性血管障害の関係は明白でなく、さらに今後慎重な検討の必要なことも明らかとなった(大橋)。

その他、分担研究で、柏木は糖尿病性腎症の寛解例では動脈硬化性血管障害の頻度が低いこと、梅垣は認知機能低下の、荒木は認知機能低下例の危険因子を明らかにした。さらに三浦は、短期の運動の実施では認知機能の改善をみないこと、大庭は1.5AGが頸動脈動脈硬化の予知因子となることを明らかにした。また、飯島は新しい動脈石灰化の分子機序とスタチンによるその抑制を明らかにした。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ていることから、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い。

#### G. 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3 登録症例1、173例の臨床背景(1)

|                          | 通常治療群<br>(N=588) | 強化治療群<br>(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<br>(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           |
| トリグリセリド(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4 登録症例1、173例の臨床背景(2)

|                   | 通常治療群<br>(N=588) | 強化治療群<br>(N=585) |
|-------------------|------------------|------------------|
| 75歳以上             | 28% (164/588)    | 29% (167/585)    |
| HbA1C≥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5 研究の現状:検査値の推移(H17. 12現在)

|                             | 通常治療群              |      |      |      |      | 強化治療群 |      |      |      |      |
|-----------------------------|--------------------|------|------|------|------|-------|------|------|------|------|
|                             | 前                  | H14  | H15  | H16  | H17  | 前     | H14  | H15  | H16  | H17  |
| 体重(kg)                      | 57.5 <sup>1)</sup> | 57.3 | 57.2 | 56.7 | 56.2 | 58.0  | 57.3 | 57.5 | 57.5 | 56.7 |
| BMI<br>(kg/m <sup>2</sup> ) | 23.5 <sup>1)</sup> | 23.5 | 23.5 | 23.3 | 23.3 | 23.9  | 23.8 | 23.9 | 23.8 | 23.7 |
| HbA1C<br>(%)                | 8.1 <sup>1)</sup>  | 7.7  | 7.6  | 7.5  | 7.6  | 8.0   | 7.5  | 7.4  | 7.4  | 7.4  |
| TC<br>(mg/dL)               | 202 <sup>1)</sup>  | 200  | 198  | 194  | 194  | 202   | 197  | 198  | 194  | 190  |
| TG<br>(mg/dL)               | 113 <sup>2)</sup>  | 111  | 112  | 107  | 103  | 114   | 110  | 110  | 107  | 110  |
| HDL-C<br>(mg/dL)            | 56 <sup>1)</sup>   | 56   | 55   | 55   | 55   | 57    | 55   | 55   | 55   | 55   |
| 収縮期血圧<br>(mmHg)             | 137 <sup>1)</sup>  | 136  | 135  | 134  | 136  | 137   | 135  | 136  | 133  | 133  |
| 拡張期血圧<br>(mmHg)             | 75 <sup>1)</sup>   | 74   | 73   | 72   | 73   | 75    | 73   | 74   | 72   | 72   |

1):MEAN, 2):MEDIAN

表6 累積イベント発生数(H17. 12現在)

|          | イベントの種類    | イベント数 |
|----------|------------|-------|
| 致死的イベント  | 心筋梗塞       | 7     |
|          | 突然死        | 8     |
|          | 脳血管障害      | 3     |
|          | 腎不全死       | 2     |
|          | 高・低血糖死     | 0     |
|          | 悪性新生物      | 23    |
|          | 肺炎         | 5     |
|          | その他        | 4     |
|          | 小計         | 52    |
| 非致死的イベント | 心筋梗塞       | 10    |
|          | 狭心症        | 12    |
|          | 冠インターベンション | 11    |
|          | 入院を要する心不全  | 12    |
|          | 脳血管障害      | 44    |
|          | 糖尿病性足病変    | 5     |
|          | 小計         | 94    |
| 総計       |            | 146   |

表7 致死のおよび非致死の初発イベントの群間比較(平成17年12月現在)

|                                       | イベント数 | P値 (log-rank)<br>通常治療群 vs 強化治療群 |
|---------------------------------------|-------|---------------------------------|
| 1)糖尿病関連死*                             | 20    | 0.3638                          |
| 2)非糖尿病関連死                             | 32    | 0.4696                          |
| 3)心筋梗塞死+非致死的心筋梗塞<br>+狭心症+冠血管インターベンション | 30    | 0.9936                          |
| 4)脳血管障害死+非致死の脳血管障害                    | 44    | 0.1216                          |
| 5)(3)+(4)+突然死+腎不全死<br>+糖尿病性足病変+心不全    | 96    | 0.1887                          |

\*: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

( 資 料 )

---

---

# 「高齢者糖尿病を対象とした前向き大規模臨床介入研究」

## イベント記録用紙 様式集

---

---

該当するイベント記録用紙をコピーして、必要事項をご記入下さい

### 目次

| 項目  | 頁 |
|---|---|
| イベント記録用紙  |   |
| 様式1：死亡（心筋梗塞・突然死・予期しなかった死）                                   | 1 |
| 様式2：非致死的心筋梗塞  | 2 |
| 様式3：狭心症・冠インターベンション  | 3 |
| 様式4：糖尿病性下肢病変（閉塞性動脈硬化症）・脳血管障害                                | 4 |
| 様式5：その他の糖尿病関連死（腎不全死・高血糖死・低血糖死）                              | 5 |
| 様式6：その他の非糖尿病関連死・心不全<br>（事故死・悪性新生物・肺炎・その他の原因による死亡・入院を要する心不全） | 6 |
| 参考資料  |   |
| 非致死的心筋梗塞の定義   | 7 |
| ミネソタ・コード（抜粋）  | 7 |
| 閉塞性動脈硬化症状(ASO)のイベント判定に際しての留意事項                              | 8 |
| 脳梗塞の定義  | 8 |
| 「心不全」欄記入上の注意  | 8 |

イベント記録用紙 様式1 —死亡（心筋梗塞・突然死）—

施設名 \_\_\_\_\_ 記載者氏名 \_\_\_\_\_ 記載日 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

患者氏名またはイニシャル、頭文字 等 \_\_\_\_\_ 貴院でのカルテ番号 \_\_\_\_\_

|       |                            |
|-------|----------------------------|
| 発症年月日 | 平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日 |
|-------|----------------------------|

心筋梗塞による死亡 —下記基準のいずれか、または両者に該当する場合—

|  |  |
|--|--|
| 下記に関連した死亡  | <input type="checkbox"/> 有・ <input type="checkbox"/> 無 |
| (1) 心筋梗塞の診断ないしその疑い                                   | <input type="checkbox"/> 有・ <input type="checkbox"/> 無 |
| (2) 既往に狭心症または心筋梗塞の疑いか診断を有し、死因が心筋梗塞以外のものに帰することができないもの | <input type="checkbox"/> 有・ <input type="checkbox"/> 無 |
| ⇒症状、心電図、酵素の項目へおすすみ下さい                                |  |

突然死・予期しなかった死

|  |  |
|--|--|
| (1) 重篤な症状の出現後1時間以内の死亡ないし発症とほぼ同時に死亡した場合               | <input type="checkbox"/> 有・ <input type="checkbox"/> 無 |
| (2) 致死経過をたどる可能性のあるアテローム硬化性冠動脈疾患以外の急性または慢性の変化や事象がない場合 | <input type="checkbox"/> 有・ <input type="checkbox"/> 無 |
| (3) 発症後24時間以内に死亡したために自宅、病院、その他の施設ではない場所で発見された不慮の死    | <input type="checkbox"/> 有・ <input type="checkbox"/> 無 |
| ⇒症状の記入が可能であれば記入して下さい。心電図、酵素は無記入で結構です                 |  |

症状

|                         |  |
|-------------------------|--|
| 狭心痛：強い胸骨下の内臓痛で30分以上持続する | <input type="checkbox"/> 有・ <input type="checkbox"/> 無 |
|-------------------------|--|

心電図（ミネソタコードにより分類：該当するミネソタコードを7頁に記載しております）

|   |  |  |
|---|--|--|
| A. 診断：下記のいずれか   |  |  |
| (1) 定型的 Q ないし QS pattern (Code 1-1)   | <input type="checkbox"/> 有・ <input type="checkbox"/> 無 |  |
| (2) Q ないし QS pattern (Code 1-2-1 to 1-2-7)に加え、いずれかの T 波所見 (Code 5-1 to 5-3) | <input type="checkbox"/> 有・ <input type="checkbox"/> 無 |  |
| B. 疑診：下記のいずれか   |  |  |
| (1) Q ないし QS pattern (Code 1-2-1 to 1-2-7)                                  | <input type="checkbox"/> 有・ <input type="checkbox"/> 無 |  |
| (2) S-T 接合部および S-T 部分低下 (Code 4-1 to 4-3)                                   | <input type="checkbox"/> 有・ <input type="checkbox"/> 無 |  |
| (3) T 波所見 (Code 5-1 to 5-2)   | <input type="checkbox"/> 有・ <input type="checkbox"/> 無 |  |
| (4) 左脚ブロック (Code 7-1)   | <input type="checkbox"/> 有・ <input type="checkbox"/> 無 |  |

酵素（最高値をご記入下さい）

| 項目        | 測定年月日           | 測定値 | 単位 | 貴施設正常値 |
|-----------|-----------------|-----|----|--------|
| CK        | 月 _____ 日 _____ |     |    |        |
| GOT (AST) | 月 _____ 日 _____ |     |    |        |
| LDH       | 月 _____ 日 _____ |     |    |        |

補足説明が必要な場合は下欄にご記入下さい。

|  |
|--|
|  |
|--|

## イベント記録用紙 様式2 ー非致死的心筋梗塞ー

記載可能な箇所についてのみ記入し、それ以外は空欄にして下さい

施設名 \_\_\_\_\_ 記載者氏名 \_\_\_\_\_ 記載日 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日  
 患者氏名またはイニシャル、頭文字 等 \_\_\_\_\_ 貴院でのカルテ番号 \_\_\_\_\_

### 非致死的心筋梗塞：イベントの定義を7頁に記載しております

|       |                            |
|-------|----------------------------|
| 発症年月日 | 平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日 |
|-------|----------------------------|

|                                     |       |
|-------------------------------------|-------|
| 定期の電図記録で前回記録時に認めなかった心筋梗塞の確診所見を認めた場合 | □有・□無 |
|-------------------------------------|-------|

#### 症状

|                         |       |
|-------------------------|-------|
| 狭心痛：強い胸骨下の内臓痛で30分以上持続する | □有・□無 |
|-------------------------|-------|

#### 心電図 (ミネソタコードにより分類：該当するミネソタコードを7頁に記載しております)

|   |       |
|---|-------|
| A. 確診：下記のいずれか   |       |
| (1) 定型的 Q ないし QS pattern (Code 1-1)   | □有・□無 |
| (2) Q ないし QS pattern (Code 1-2-1 to 1-2-7)に加え、いずれかの T 波所見 (Code 5-1 to 5-3) | □有・□無 |
| B. 疑診：下記のいずれか   |       |
| (1) Q ないし QS pattern (Code 1-2-1 to 1-2-7)                                  | □有・□無 |
| (2) S-T 接合部および S-T 部分低下 (Code 4-1 to 4-3)                                   | □有・□無 |
| (3) T 波所見 (Code 5-1 to 5-2)   | □有・□無 |
| (4) 左脚ブロック (Code 7-1)   | □有・□無 |

#### 酵素 (最高値をご記入下さい)

| 項目        | 測定年月日           | 測定値 | 単位 | 貴施設正常値 |
|-----------|-----------------|-----|----|--------|
| CK        | _____ 月 _____ 日 |     |    |        |
| GOT (AST) | _____ 月 _____ 日 |     |    |        |
| LDH       | _____ 月 _____ 日 |     |    |        |

診断に関連するその他の所見・補足説明が必要な場合は下欄にご記入下さい

(冠インターベンションを施行された場合は3頁の該当欄にもご記入下さい)

# イベント記録用紙 様式3 ー狭心症・冠インターベンションー

記載可能な箇所についてのみ記入し、それ以外は空欄にして下さい

施設名 \_\_\_\_\_ 記載者氏名 \_\_\_\_\_ 記載日 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日  
 患者氏名またはイニシャル、頭文字 等 \_\_\_\_\_ 貴院でのカルテ番号 \_\_\_\_\_

**狭心症**：イベントの説明を8頁に記載しております

|       |    |   |   |   |
|-------|----|---|---|---|
| 発症年月日 | 平成 | 年 | 月 | 日 |
|-------|----|---|---|---|

入院の有無について

|                           |       |
|---------------------------|-------|
| 観察期間内に狭心症の診断や治療のために入院を要した | □有・□無 |
|---------------------------|-------|

発生状況について：観察期間内における下記の所見

|                            |       |
|----------------------------|-------|
| (1) 安静時ないし軽度の労作により狭心症が出現する | □有・□無 |
| (2) 新たな狭心症の出現              | □有・□無 |
| (3) 安定型狭心症の増悪              | □有・□無 |

胸部痛や胸部不快感の性状について

|                                  |       |
|----------------------------------|-------|
| (1) 胸骨のいずれかの部位（胸骨裏面など）を含む症状      | □有・□無 |
| (2) 労作時やストレス時に出現し、30秒以上持続する      | □有・□無 |
| (3) 安静ないし極めて軽度の労作時に出現し、30秒以上持続する | □有・□無 |
| (4) 安静ないし労作を軽減してから10分以内に症状が消失する  | □有・□無 |
| (5) ニトログリセリンにより2-5分以内に改善する       | □有・□無 |

診断に関連するその他の所見・補足説明が必要な場合は下欄にご記入下さい

**冠インターベンション・冠動脈造影**：心筋梗塞・狭心症の診断時に施行された場合にご記入下さい

|                       |                                   |   |   |   |               |
|-----------------------|-----------------------------------|---|---|---|---------------|
| 実施年月日                 | 平成                                | 年 | 月 | 日 | CAGの実施： □有・□無 |
| 内容                    | □ PTCA, □ CABG, □ ステント, □ その他 ( ) |   |   |   |               |
| 実施の契機<br>CAG所見<br>転帰等 |                                   |   |   |   |               |

イベント記録用紙 様式 4

—糖尿病性下肢病変（閉塞性動脈硬化症）・脳血管障害—

記載可能な箇所についてのみ記入し、それ以外は空欄にして下さい

施設名 \_\_\_\_\_ 記載者氏名 \_\_\_\_\_ 記載日 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

患者氏名またはイニシャル、頭文字 等 \_\_\_\_\_ 貴院でのカルテ番号 \_\_\_\_\_

**糖尿病性下肢病変（閉塞性動脈硬化症）**：イベントの説明を 8 頁に記載しております

| 発症年月日  | 平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日 |  |
|--|----------------------------|--|
| (1) 間歇性跛行  |                            | <input type="checkbox"/> 有・ <input type="checkbox"/> 無 |
| (2) 大腿動脈拍動の片側性の消失ないし減弱   |                            | <input type="checkbox"/> 有・ <input type="checkbox"/> 無 |
| (3) 足背動脈および後脛骨動脈拍動の片側性の消失ないし減弱                                   |                            | <input type="checkbox"/> 有・ <input type="checkbox"/> 無 |
| (4) 足背動脈 and/or 後脛骨動脈拍動の両側性の消失ないし減弱                              |                            | <input type="checkbox"/> 有・ <input type="checkbox"/> 無 |
| (5) Ankle pressure index (API) / Ankle brachial index (ABI) <0.8 |                            | <input type="checkbox"/> 有・ <input type="checkbox"/> 無 |
| (6) 血管造影で動脈狭窄を認める  |                            | <input type="checkbox"/> 有・ <input type="checkbox"/> 無 |
| (7) 下腿壊疽 / 潰瘍  |                            | <input type="checkbox"/> 有・ <input type="checkbox"/> 無 |
| (8) 糖尿病性末梢神経障害   |                            | <input type="checkbox"/> 有・ <input type="checkbox"/> 無 |

**脳血管障害**：イベントの定義を 8 頁に記載しております

| 発症年月日   | 平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日 |  |
|---|----------------------------|--|
| 脳梗塞   |                            | <input type="checkbox"/> 有・ <input type="checkbox"/> 無 |
| 脳出血   |                            | <input type="checkbox"/> 有・ <input type="checkbox"/> 無 |
| クモ膜下出血  |                            | <input type="checkbox"/> 有・ <input type="checkbox"/> 無 |
| (1) 最近出現した明確で他覚的な神経巣症状が医師により確認されている                         |                            | <input type="checkbox"/> 有・ <input type="checkbox"/> 無 |
| (2) 神経巣症状は 24 時間以上持続した                                      |                            | <input type="checkbox"/> 有・ <input type="checkbox"/> 無 |
| (3) 神経学的所見の責任病変は頭蓋外病変ではない                                   |                            | <input type="checkbox"/> 有・ <input type="checkbox"/> 無 |
| (4) 発症後 3 週間以内の CT ないし MRI で脳血管障害が、脳出血、脳梗塞ないしクモ膜下出血に分類されている |                            | <input type="checkbox"/> 有・ <input type="checkbox"/> 無 |
| (5) 剖検で脳血管障害が、脳出血、脳梗塞ないしクモ膜下出血に分類されている                      |                            | <input type="checkbox"/> 有・ <input type="checkbox"/> 無 |