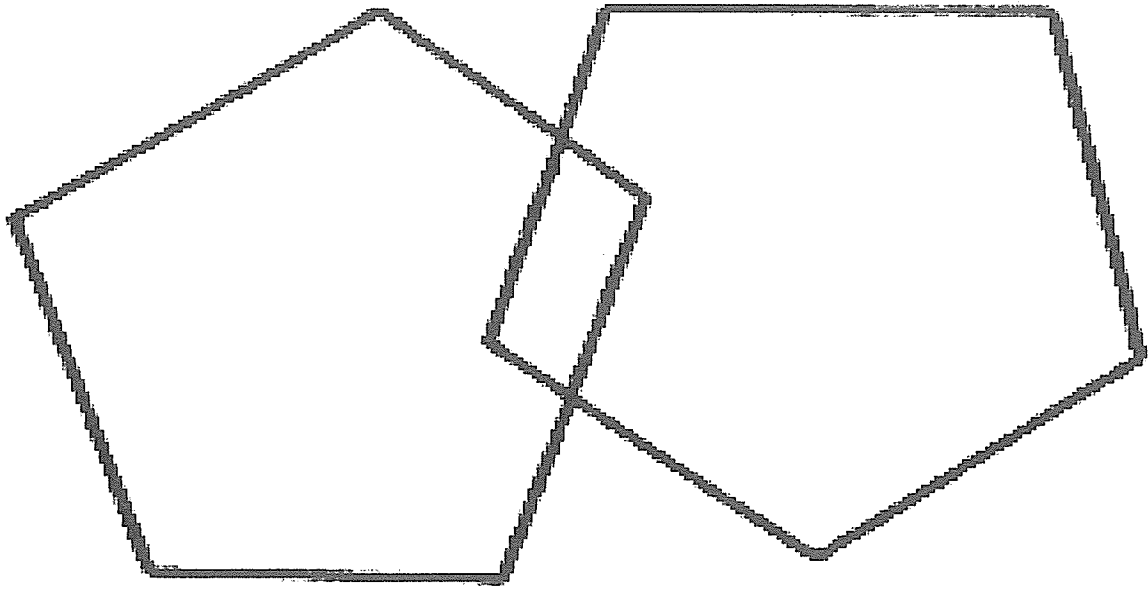


11. 以下の図形を下に写して書いてください。



II. 分担研究報告

高齢者糖尿病におけるメタボリックシンドロームと食事摂取量 との関係—J-EDIT 登録時データを用いた検討

分担研究者

井藤英喜（東京都老人医療センター院長）

J-EDITに登録された高齢者糖尿病の登録時データを用いて、メタボリックシンドロームの有無と食事摂取量との関係につき検討した。その結果、日本基準、IDF基準およびWHO基準のいずれのメタボリックシンドロームであっても、メタボリックシンドローム（+）群で食事摂取量が過剰であるという結果は得られなかった。さらに、NCEP基準およびAHA基準でメタボリックシンドロームの有無を判定した場合は、男性メタボリックシンドローム（+）群と男性メタボリックシンドローム（-）群の間に食事摂取量の差異を認めず、一方女性メタボリックシンドローム（+）群ではメタボリックシンドローム（-）群と比較し、いくつかの項目で摂取量がむしろ有意に低値あるいは低値傾向にあることが明らかになった。

これらの事実は、高齢者糖尿病のメタボリックシンドロームの発症に食事摂取量の過剰、すなわち過食はあまり大きな役割を果たしていないことを示唆していると考えられた。

A. 研究目的

高齢者糖尿病においてはメタボリックシンドロームの合併頻度が成人糖尿病と比較し高値であることを昨年の報告書において明らかにした¹⁾。高齢期におけるメタボリックシンドロームの存在は、動脈硬化性血管障害の原因となるばかりでなく、変形性膝関節症など関節疾患の原因ともなり、QOL低下の大きな危険因子の一つとなると考えられる。したがって、高齢者糖尿病におけるメタボリックシンドロームの原因を明らかにし、その対策を講じることは極めて重要な臨床的課題といえる。

そこで、J-EDITに登録された高齢者糖尿病の登録時データを用いて、メタボリックシンドロームの有無と食事摂取量との関係につき検討を行うこととした。

B. 研究方法

J-EDITに登録された症例のうち、登録時吉村のFFQ法を用いた食事摂取量調査が実施された655症例を対象とし、メタボリックシンドローム（+）群と（-）群の食事摂取量を比較検討した。

メタボリックシンドロームの有無は、日本基準²⁾、IDF基準³⁾、NCEP基準⁴⁾、

AHA基準⁵⁾ およびWHO基準⁶⁾ を用い判定した。

C. 研究結果

表 1, 2, 3, 4, 5 に、それぞれ、日本基準、IDF基準、NCEP基準、AHA基準およびWHO基準を用いてメタボリックシンドロームの有無を判定した場合の総摂取エネルギー量、たん白質、脂質、炭水化物摂取量、たん白質、脂質および炭水化物熱量比を男女別に示した。日本基準(表 1)、IDF基準(表 2) およびWHO基準(表 5) のいずれにおいても、また男性でも女性でも、メタボリックシンドローム (+) 群と (-) 群の総摂取エネルギー量、たんぱく質、脂質、炭水化物摂取量、たん白質、脂質および炭水化物熱量比のいずれの項目の間に有意な差異は認めなかった。

一方、NCEP基準でメタボリックシンドロームの有無を判定した場合(表 3)、女性のメタボリックシンドローム (+) 群の総摂取エネルギー量、たん白質摂取量およびたん白熱量比は女性のメタボリックシンドローム (-) 群と比較し有意に低値であり、脂質摂取量、炭水化物摂取量および炭水化物熱量比は低値の傾向を認めた。また、男性のメタボリックシンドローム (+) 群のたん白質摂取量は、メタボリックシンドローム (-) 群と比較し低値である傾向を認めた。

AHA基準(表 4) では、女性のメタボリックシンドローム (+) 群の炭水化物摂取量が有意に、総摂取エネルギー量およびたん白質摂取量が低値である傾向を認めた。

さらに男性(表 6) および女性(表 7) を前期高齢者(65-74歳)と後期高齢者(75

歳以上)に分け、日本基準でのメタボリックシンドロームの有無と総摂取エネルギー量、たん白質、脂質、炭水化物摂取量、たん白質、脂質および炭水化物熱量比を比較検討した。その結果、男性後期高齢者の脂質熱量比においてメタボリックシンドローム (+) 群で高値の傾向を認めた以外、他のすべての項目で両群の間に有意な差異を認めなかった。

D. 考察

メタボリックシンドロームの病態は、肥満とくに内臓脂肪蓄積型肥満にともなって血清脂質異常、耐糖能低下および高血圧などの危険因子が重積した状態である。しかし、現時点では、まだ疫学的あるいは臨床的データが集積していないことや考え方などに多少の違いのあることから、多くの判定基準が提案されている段階にある。どの診断基準がより合理的であるのか、より臨床的意義が高いのかを判断することは現時点では困難である。そこで、今回の検討では代表的ないくつかのメタボリックシンドローム診断基準を用いて、メタボリックシンドロームの有無と食事摂取量との関係につき検討を加えた。

その結果、日本基準、IDF基準およびWHO基準のいずれを用いてメタボリックシンドロームの有無を判定したとしても、メタボリックシンドローム (+) 群で食事摂取量が過剰であるという結果は得られなかった。さらに、NCEP基準およびAHA基準でメタボリックシンドロームの有無を判定した場合は、男性メタボリックシンドローム (+) 群と男性メタボリックシンドローム (-) 群の間に食事摂取量の差異

を認めず、女性メタボリックシンドローム（＋）群ではメタボリックシンドローム（－）群と比較し、いくつかの項目で摂取量がむしろ有意に低値あるいは低値傾向にあることが明らかになった。

これらの事実は、高齢者糖尿病のメタボリックシンドロームの発症に食事摂取量の過剰ということがあまり大きな役割を果たしていないことを示唆している。したがって、高齢者糖尿病におけるメタボリックシンドロームの発症には、遺伝的な素因や運動量の不足などがより大きな役割を果たしていると推定させる。今後、これらの面からの検討が必要と考えられた。

E. 結論

高齢者糖尿病のメタボリックシンドロームの発症原因として、食事の過剰摂取、すなわち過食は大きな役割を果たしていないと考えられた。

F. 引用文献

- 1) 井藤英喜：日本人高齢者 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 登録時データを用いた検討、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の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、2006、pp21-26
- 2) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会：メタボリックシンドロームの定義と診断基準、日本内科学会雑誌 94:794-809, 2005
- 3) Alberti K, Zimmet P, Shaw J; IDF

Epidemiology Task Force Consensus Group, The metabolic syndrome—a new worldwide definition, Lancet 366:1059-1062, 2005

- 4) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). JAMA 285:2486-2497, 2001
- 5) Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement, Circulation 112:2735-2752, 2005
- 6) World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications. Part 1: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva, World Health

Organization, 1999

7) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). JAMA 285:2486-2497, 2001

study group: Influences of age, sex, and LDL-C change on cardiovascular risk reduction with pravastatin treatment in elderly Japanese patients: A post hoc analysis of data from the Pravastatin Anti-atherosclerosis Trial in the Elderly (PATE). Curr Therap Res 67:241-256, 2006

4) Akisaki T, Sakurai T, Takata T, Umegaki H, Araki A, Mizuno S, Tanaka S, Ohashi Y, Iguchi A, Yokono K, Ito H. Cognitive dysfunction associates with white matter hyperintensities and subcortical atrophy on magnetic resonance imaging of the elderly diabetes mellitus Japanese elderly diabetes intervention trial (J-EDIT). Diabetes Metab Res Rev 22:376-384, 2006

G. 研究発表

- 1) Sone H, Tanaka S, Ishibashi S, Yamasaki Y, Oikawa S, Ito H, Saito Y, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, for the Japanese Diabetes Complications Study (JDCS) group: The new worldwide definition of metabolic syndrome is not a better diagnostic predictor of cardiovascular disease in Japanese diabetic patients than existing definition—Additional analysis from the Japan Diabetes Complication Study—. Diabetes Care 29:145-147, 2006
- 2) Orimo H, Ito H, Suzuki T, Araki A, Hosoi T, Sawabe M: Reviewing the definition of “elderly”. Geriatrics and Gerontology International 6: 149-158, 2006.
- 3) Ouchi Y, Ohashi Y, Ito H, Saito Y, Ishikawa T, Akishita M, Shibata T, Nakamura H, Orimo H, for the PATE

表1 日本人高齢者糖尿病におけるメタボリックシンドローム(日本基準)と食事摂取

	男性		女性	
	MS (-) (N=135)	MS (+) (N=171)	MS (-) (N=272)	MS (+) (N=77)
総摂取エネルギー量 (kcal/日)	1825±410	1859±479	1652±382	1650±307
たん白質 (g/日)	70±19	69±20	65±20	63±16
脂質 (g/日)	53±18	54±22	48±17	49±15
炭水化物 (g/日)	253±56	257±65	235±49	237±38
たん白質熱量比 (%)	15.3±2.1	14.9±2.3	15.6±2.2	15.2±2.0
脂質熱量比 (%)	25.7±4.8	25.8±5.4	25.8±4.6	26.0±4.6
炭水化物熱量比 (%)	59.0±6.0	59.2±6.6	58.6±6.0	58.8±5.5

表2 日本人高齢者糖尿病におけるメタボリックシンドローム(IDF基準)と食事摂取

	男性		女性	
	MS (-) (N=132)	MS (+) (N=174)	MS (-) (N=270)	MS (+) (N=79)
総摂取エネルギー量 (kcal/日)	1825±415	1858±474	1649±382	1660±312
たん白質 (g/日)	70±19	69±20	65±20	63±16
脂質 (g/日)	53±18	54±22	48±17	49±16
炭水化物 (g/日)	253±57	257±65	235±49	237±38
たん白質熱量比 (%)	15.3±2.1	15.0±2.3	15.6±2.3	15.2±2.0
脂質熱量比 (%)	25.7±4.8	25.8±5.4	25.7±4.6	26.2±4.7
炭水化物熱量比 (%)	59.0±6.0	59.2±6.6	58.6±5.9	58.6±5.6

表3 日本人高齢者糖尿病におけるメタボリックシンドローム(NCEP基準)と食事摂取

	男性			女性		
	MS (-) (N=109)	MS (+) (N=197)		MS (-) (N=167)	MS (+) (N=274)	
総摂取エネルギー量 (kcal/日)	1851±421	1840±465	n.s.	1692±355	1613±373	P=0.04
たん白質 (g/日)	71±19	69±20	n.s.	67±18	62±20	P=0.01
脂質 (g/日)	54±18	54±21	n.s.	50±16	47±16	P=0.09
炭水化物 (g/日)	256±60	254±62	n.s.	240±47	232±46	P=0.10
たん白質熱量比 (%)	15.4±2.0	14.9±2.3	P=0.08	15.8±2.1	15.2±2.3	P=0.02
脂質熱量比 (%)	25.9±4.8	25.7±5.3	n.s.	26.1±4.6	25.7±4.6	n.s.
炭水化物熱量比 (%)	58.7±6.0	59.4±6.5	n.s.	58.1±5.7	59.0±6.0	n.s.

表4 日本人高齢者糖尿病におけるメタボリックシンドローム(AHA基準)と食事摂取

	男性			女性		
	MS (-) (N=129)	MS (+) (N=177)		MS (-) (N=75)	MS (+) (N=274)	
総摂取エネルギー量 (kcal/日)	1874±446	1822±452	n.s.	1717±338	1633±372	P=0.08
たん白質 (g/日)	71±19	68±19	n.s.	68±16	64±20	P=0.09
脂質 (g/日)	54±20	53±20	n.s.	50±15	48±17	n.s.
炭水化物 (g/日)	260±63	252±60	n.s.	245±52	233±45	P=0.048
たん白質熱量比 (%)	15.2±2.0	15.0±2.4	n.s.	15.4±2.3	15.4±2.3	n.s.
脂質熱量比 (%)	25.7±5.1	25.8±5.2	n.s.	25.9±4.6	25.8±4.6	n.s.
炭水化物熱量比 (%)	59.1±6.1	59.2±6.5	n.s.	58.2±5.6	58.7±5.9	n.s.

表7 日本人前期および後期女性高齢者糖尿病におけるメタボリックシンドローム(日本基準)と食事摂取

	前期高齢女性			後期高齢女性		
	MS (-) (N=197)	MS (+) (N=50)		MS (-) (N=75)	MS (+) (N=27)	
総摂取エネルギー量 (kcal/日)	1660±410	1646±338	n.s.	1630±297	1656±243	n.s.
たん白質 (g/日)	66±21	63±17	n.s.	64±17	63±19	n.s.
脂質 (g/日)	49±18	48±16	n.s.	47±14	49±14	n.s.
炭水化物 (g/日)	235±53	236±43	n.s.	236±36	237±27	n.s.
たん白質熱量比 (%)	15.7±2.3	15.1±2.1	n.s.	15.4±2.3	15.2±1.8	n.s.
脂質熱量比 (%)	26.0±4.7	25.9±4.7	n.s.	25.3±4.2	26.3±4.4	n.s.
炭水化物熱量比 (%)	58.3±6.2	59.0±5.6	n.s.	59.2±5.3	58.4±5.4	n.s.

厚生労働省長寿科学総合研究事業

分担研究報告書

臨床試験のデータベースへの提言 ～JEDIT・JDCSのデータマネジメントを踏まえて～

分担研究者

大橋靖雄（東京大学大学院医学系研究科教授）

飯室 聡（東京大学大学院医学系研究科）

研究要旨：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(JEDIT)は日本の高齢者医療の治療方針決定および医療政策決定に対して、様々なエビデンスを提供しうる臨床試験である。5年次までの調査がなされた現在、totalの回収割合は約80%であり、さらなる回収を目指しているが、その作業の中でデータベースおよびデータ収集のあり方の問題点も顕在化してきた。著者らはもうひとつの糖尿病研究であるJDCSにも関わっており、両者はほぼ同じデータベース設計の上に成り立っている。JDCSは8年次までのデータ固定を目指しており、その作業の中で見えてきた問題点を整理することで、JEDITのデータマネジメントのヒントとすることができると考えた。問題点としては、①「毎年継続的に調査票が返送されてくる」という思い込みがある、②「〇年〇月～△年〇月のデータを記載してください」として調査票を送っているが、必ずしもその期間のデータを記載してあるとは限らない、③「患者は定期的に病院を受診する」という思い込みがある、④臨床の現場にいる医師に多大な負担をかけているという状況。これらの問題点を念頭において、JEDITのデータ回収を進めていきたい。

A. 研究目的

JEDIT は日本における高齢者糖尿病患者の医療の治療方針決定および医療政策決定に対して、様々なエビデンスを提供しうる臨床試験である。5年次までの調査がなされた現在、totalの回収割合は約80%にのぼり、さらなる回収を目指しているが、その作業の中でデータベースの問題点も顕在化してきた。

データベースは様々な仮定のもとに構築される。中には無意識に仮定されたものもあり、それがデータマネジメントを困難にしていることもある。また、データ収集の方法自体に問題点の存在することも分かってきた。

著者らは JEDIT とその先行研究である JDCS の両方にデータマネジメントおよび統

計解析担当として関与しているが、その業務の中で明らかになったデータ収集およびデータベースの問題点について検討し、いくつかの提言を行いたい。

B. 研究方法

著者らは、JEDIT および JDCS においてデータセンターのスタッフと協力して、データマネジメントおよびデータの統計解析に従事している。JEDIT は5年次までの調査が終了しており2007年9月末を持って終了予定である。JDCS については9年次までの調査が終了しており、現在8年次までのデータ固定が急がれている。その中で様々な問題点が浮き彫りにされつつある。JEDIT と JDCS

は研究デザインが似ていることもあり、ほぼ同じデータベース設計がなされている。そういう意味では、JDCS での知見は JEDIT に還元されるべきものである。

JDCS においては、2006 年 4 月より、8 年次までのデータベース固定を急ぐということが課題としてあがっており、著者らも実際にその作業に従事している。

そこで 2007 年 2 月 1 日末日現在の JDCS のデータベースを解析することにより問題点を考察していきたい。

C. 研究結果

(1)未回収調査票の実態および未回収の原因〔表 1-1、1-2〕

調査票の回収状況を解析してみる前は、「いったん回収されなくなった症例は、その後ずっと来なくなっているのではないか」という思い込みがあったが、実際に実態を調査してみると、事はそれほど単純なものではなかったのである。

たとえば、3 年次まで回収されているがその後数年全く回収されず、7 年次に突然回収されたり、飛び飛びに調査票が来たり来なかったりする例はざらであった。中には、いったん「脱落症例」として申請してあり、その後再度調査票が回収され始めた例もある。その実態を表 1-1 に例示した。

表 1-2 は、調査票の未回収理由をまとめたものである。データベースには医師コメントがあり、その内容を見ることで未回収理由をある程度絞り込むことができる。理由のうち多いのは、「2. 転院・転居」、「3. 来院せず」、これで全体の約 40% を占める。これらは、各施設で追跡すべき症例である。「5. 同意撤回」が 13% を占めるが、詳しく見てみると同じ施設内で全く同じ日に複数名の同意撤回がなされているものが散見される。

(2) 2006 年 4 月現在の JDCS の回収状況〔表 2〕

上記のような実態を踏まえた上で、2006 年 4 月時点での回収状況をまとめたのが表 2 である。回収状況は 5 年次までは 80% 以上を保っているが、6 年次以降急速に悪くなっており、8 年次は 62% しか回収できていないということが分かる。場合によってはひとりの ID に対して数年分の調査票を再度記載してもらう必要が生じる。これに対して、通常の方法で回収をお願いしても、各施設でも応じきれないことが十分に予想された。そこで、必要最低限のデータを回収するという方針をたて、なるべく負担の少ない形で回収できるように「簡易調査表」を作成した。

これには、生存・死亡の確認、エンドポイントである心血管イベントの有無、糖尿病の指標である検査値、血圧、内服薬状況などが盛り込まれている。ただし、調査票は 1 年次分が A3 用紙 1 枚で構成されており、各個人 1 年分の調査票が 1 枚で済むように工夫した。(通常の本調査表は数十ページにおよぶ厚い冊子である。)

未回収調査票のうち、医師コメント欄を参照して「回収可能であろう」と判断した症例にたいして、この「簡易調査表」を送付した。

簡易調査表の回収が 100% うまくいくと仮定すれば、回収完遂割合を 8 年次で評価するとして、87% の回収割合を達成できる計算であった。

(3) 簡易調査表の回収状況〔表 3〕

上記のような計画で未回収調査票の回収計画がスタートした。2007 年 2 月現在の回収状況を表 3 に示した。回収状況は予想を大きく下回り、およそ 40% の回収率である。ただし、この間に従来の本調査票で返送してくださった施設もあり、全体の回収状況を次にまとめた。

(4) JDCS 全体の調査票回収状況〔表 4〕

ここでは、8年次の回収割合が73%となったことが分かる。ただし、この後、回収に協力を申し出てくださった施設が複数あり、最終的には80%を超える目途がたったことを報告しておく。

D. 考察

さて上記のような未回収調査票の回収作業を経て分かったことがいくつかある。以下、列挙してみる。

- ①「毎年継続的に調査票が返送されてくる」という思い込み
- ②「〇年〇月～△年〇月のデータを記載してください」として調査票を送っているが、必ずしもその期間のデータを記載してあるとは限らない。
- ③「患者は定期的に病院を受診する」という思い込み
- ④臨床の現場にいる医師に多大な負担をかけているという状況

データベースや臨床試験そのものは、上記のような「仮定」の上に成り立っており、それを自覚することで今後の臨床試験の進め方をより良い方向へと変えていくとができるのではないかと考えている。

以下、少し具体的に論じてみる。

まず、①「毎年継続的に調査票が返送されてくる」という思い込み：これは多分にデータベースの構造の問題である。JDCSおよびJEDITのデータベースは、その構造上、前年のデータが入力されていないと翌年のデータが入力できないように設計されている。しかし、表1の回収状況を見て分かるように、実際の調査票回収は飛び飛びになっていることが多い。前年のデータが返送されていない状況で今年のデータが送られてきた場合、データベース上の処置として、前年を「回収済み」とせざるを得ない。したがって、実際の

回収状況よりも多めに回収状況を見積もってしまうこととなった。これは、その後の新しいデータベースでは、変更されている。

②「〇年〇月～△年〇月のデータを記載してください」として調査票を送っているが、必ずしもその期間のデータを記載してあるとは限らない：これは、例えば2003年度の調査表に2002年度や2004年度など、該当しない時期のデータを記載してしまっているものが存在するということである。これについては、記載者の側と調査の方法に問題がある。記載者の問題としては、調査の方法を把握していないの一言につきる。しかし調査の方法を考えると無理もないなどの感もある。つまり臨床で実施した検査と、調査票に記載する日に間隔がありすぎるのである。これは年に1回調査票を送って記載してもらうというデザインをとる以上、避けようのないことである。これを解消するためには、なるべくリアルタイムで入力できるようなシステムを構築するしかなく、これはEDC(electric data capture)のシステムを利用することで可能である。

③「患者は定期的に病院を受診する」という思い込み：表1-2の未回収理由を検討すると、「来院しない」「転院・転居」の割合が高いことが分かる。いかに患者を固定するかも課題のひとつである。

④臨床の現場にいる医師に多大な負担をかけているという状況：簡易調査表を作成する過程で明らかになったのは、本調査票の負担の大きさである。せつかく調査するのだから、あれもこれも調査したいという気持ちも分かるが、記載する医師の負担の大きさも相当である。それを解消するためには、試料や心電図データを中央一括管理す

ることで各施設での個別の入力の負担を減らすこと、および各施設ではCRC(clinical research coordinator)を積極的に活用することを検討しなくてはならない。血液試料等の中央一括管理は、多くの臨床試験で実施されつつある。心電図については、アメリカでFDAが新薬の申請の際に、心電図のlaw data提出を義務付けたこともあり、日本においても数年のうちに中央管理のシステムが構築されるものを思われる。

E. 結論

以上、JDACSのデータ回収状況を概観した。ここで見られたことは、JEDITでも生じていることであり、早い段階での対応が必要とされる。データマネジメントおよび統計解析担当者としては、登録時データを含めた未回収調査票の早期の回収およびデータ固定を行いたいと考えている。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし。

G. 研究発表

- 1) 曾根博仁、赤沼安夫、山田信博、大橋靖雄：日本人2型糖尿病患者における心血管イベントとメタボリックシンドローム。糖尿病学2006(編集 岡 芳知、谷澤幸生);133-142. 2006
- 2) 上島弘嗣、原田亜紀子、大橋靖雄：JALS(日本動脈硬化縦断研究)。日本臨牀;64(Suppl6):112-115. 2006
- 3) 中村治雄、荒川規矩雄、板倉弘重、大橋靖雄 他 MEGA Study グループ：プラバスタチンによる心血管系疾患の一次予防：日本における前向き無作為化比較試験 MEGA Study の成績。Lancet;368:1155-1163. 2006 (日本語版)

- 4) Nakamura H. Arakawa K. Itakura H. Ohashi Y et al(for the MEGA Study Group): Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan(MEGA Study): a prospective randomized controlled trial. LANCET ;368:1155-1163. 2006
- 5) 大橋靖雄：MEGA Study が明らかにしたもの。からだの科学;248:28-36. 2006

H. 知的財産の出願、登録状況

該当する事項なし。

〔表 1-1〕 未回収調査票の実態(JDCS 2006 年 4 月)

ID	施設	未回収理由	1年次	2年次	3年次	4年次	5年次	6年次	7年次	8年次
2	1	3					○	○	○	○
11	1	3				○	○	○	○	○
14	1	4				○	○	○	○	○
24	1	5							○	○
40	1	3				○	○	○	○	○
48	1	2						○	○	○
65	1	5						○	○	○
68	1	2				○	○	○	○	○
73	1	5						○	○	○
78	1	3					○	○	○	○
91	1	3							○	○
94	2	6	○			○	○	○	○	○
883	5	3					○	○	○	○
886	5	2				○	○	○	○	○
887	5	3						○	○	○
2660	5	2							○	○
2661	5	3						○	○	○
2664	5	3						○	○	○
144	6	6				○		○		○
145	6	1				○				○
146	6	2						○		○
149	6	1						○		○
153	6	3					○	○	○	○
154	6	2							○	○

5年次からずっときていないもの

8年次だけきていないもの

3年次からなくて7年次だけきたもの

飛び飛びできていないもの

最終的な回収リストの一部を抜粋した ○印が要回収のもの

〔表 1-2〕 調査法の未回収理由

未回収理由	
1.死亡	68
2.転院・転居	128
3.来院せず	146
4.その他	250
5.同意撤回	91
6.追跡可能	57
計	740

〔表 2〕 2006 年 4 月現在の JDCS の回収状況

年次	追跡対象者数 〔件〕	死亡数 〔件〕	死亡数累積 〔件〕	必要回収数 〔件〕	回収済み CRF数	回収済み+ 死亡数	現在の 回収割合	未回収CRF数 〔件〕	今回の目標 回収CRF数	100%回収 できたとして
1年次	2547	0	0	2547	2144	2144	84.2%	72	1	84.2%
2年次	2547	1	1	2547	2088	2089	82.0%	128	9	82.3%
3年次	2547	1	2	2547	1967	1969	77.3%	249	17	77.9%
4年次	2205	2	4	2205	1866	1870	84.8%	158	111	89.7%
5年次	2205	7	11	2205	1796	1807	82.0%	225	178	89.5%
6年次	2205	31	42	2205	1588	1630	73.9%	409	362	88.4%
7年次	2205	10	52	2205	1437	1489	67.5%	541	494	87.6%
8年次	2205	10	62	2205	1319	1381	62.6%	605	605	87.3%
9年次	2205	4	66	2205	998	1064	48.3%			
10年次	2205	1	67	2205						
年次不明		1	68							
								総回収CRF数	1730件	

注1: 8年次については名古屋大学分39件(従来の調査票での回収を予定)を含んだ数。

注2: 9年次回収済みのうち8年次で未回収なのは46例のみ。これを8年次分に組み込んだ場合89.3%

〔表 3〕 簡易調査表の回収状況

簡易調査表			
	回収目標数	2007年1月現在	回収割合
4年次	111	50	45
5年次	178	74	42
6年次	362	136	38
7年次	494	179	36
8年次	605	207	34
計	1750	646	37

〔表 4〕 2007年2月現在のJDCS調査票回収状況

本調査票と簡易調査表の集計					
	追跡対象者数	2007/2/1現在	累積死亡者数	回収済み+死亡数	回収割合
4年次	2205	1915	4	1919	87
5年次	2205	1870	11	1881	85
6年次	2205	1720	42	1762	80
7年次	2205	1617	52	1669	76
8年次	2205	1551	62	1613	73
9年次	2205	1052		1052	48

高齢 2 型糖尿病患者におけるアルブミン尿・腎機能低下と
心血管イベントの関連性の検討
—滋賀糖尿病合併症経過観察研究より—

分担研究者 滋賀医科大学内科学講座 柏木厚典 西尾善彦、
荒木信一

研究要旨

糖尿病患者における微量アルブミン尿の出現は、腎症進展ならびに心血管イベント発症の予知因子である。また、糸球体濾過率（GFR）の低下も、心血管イベント・死亡の独立した危険因子であることが明らかとされている。そこで、滋賀糖尿病合併症経過観察研究に参加されている 65 歳以上の 2 型糖尿病患者の中で、1996 年から 1998 年の観察開始時に、顕性蛋白尿を伴わず $GFR \geq 60 \text{ml/min/1.73m}^2$ の高齢 2 型糖尿病患者を対象に、観察開始時の尿中アルブミン排泄率ならびに推定 GFR 値が、その後の腎・心血管イベントの発症に及ぼす影響を検討した。その結果、2005 年度末までの平均 7.0 ± 0.9 年の追跡期間において、24 名に腎・心血管イベントの発症が認められ、腎・心血管イベント発症群では、観察開始時の尿中アルブミン排泄率が非発症群に比較して有意に高値であり、推定 GFR 値はイベント発症群で有意に低値であった。これまでの我々の分担研究の成績と考えあわせると、高齢 2 型糖尿病患者の QOL・生命予後改善を考える上で、尿中アルブミン排泄率ならびに腎機能を定期的に評価し、より早期にその異常をとらえ、寛解（remission）を目指した適切な治療をおこなうことが重要であると考えられる。

研究目的

微量アルブミン尿を伴った糖尿病患者は、高率に顕性腎症・慢性腎不全へ進展するのみならず、心血管イベントの発症が高頻度であることが明らかである。我々は、昨年度までに微量アルブミン尿を合併する高齢 2 型糖尿病患者においても、微量アルブミン尿の remission（寛解）が高頻度に生じて

いること、さらに微量アルブミン尿の remission を生じることにより、重篤な心血管イベントの発症が減少することを報告してきた。つまり、高齢 2 型糖尿病患者においても、微量アルブミン尿は、その予後を考える上で重要な治療標的であるといえる。

近年、軽度の腎機能の低下が、心血管イベントの独立した危険因子であ

ることが明らかとなり、慢性腎臓病 (CKD) といった概念が提唱されている。つまり、軽度の糸球体濾過率の低下によってさえ、心血管イベントのリスクが高くなると考えられる。

そこで、本年度は、顕性蛋白尿を伴わない高齢2型糖尿病患者においても、観察開始時の尿中アルブミン排泄率のみならず、糸球体濾過値の程度が、その後の腎・心血管イベントの発症に与える影響について検討をおこなった。

A. 研究方法

1996年度から1998年度に滋賀医科大学で実施している前向き糖尿病合併症経過観察外来に参加されている65歳以上の2型糖尿病患者を対象に、24時間尿による尿中アルブミン排泄率 (AER) ならびにMDRD式6を用いて推定糸球体濾過率 (eGFR) を測定した。

2年間の観察期間で2回以上のAERの幾何平均値より、正常アルブミン尿期 (AER < 20 µg/min) あるいは、微量アルブミン尿期 (20 µg/min ≤ AER < 200 µg/min) に分類され、かつ eGFR ≥ 60 ml/min/1.73m² の101名を対象とし、2005年度末まで追跡調査を行った。

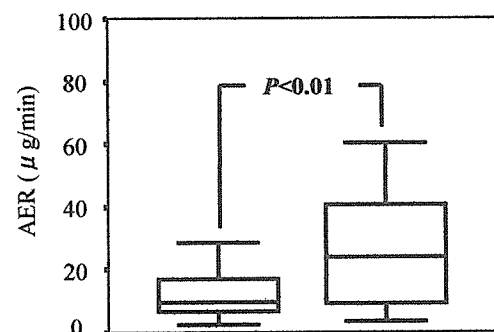
追跡期間中に発症した腎・心血管イベントをエンドポイントとして、観察

開始時の尿中アルブミン排泄率ならびに eGFR の程度が、腎・心血管イベントの発症に及ぼす影響を検討した。腎イベントとして、血液浄化療法を必要とした場合、心血管イベントとして、急性虚血性心疾患、心不全、脳卒中により死亡あるいは有症状で入院を必要とした場合を腎・心血管イベントとして解析を行った。

B. 成績

平均7.0 ± 0.9年の追跡期間において、24名に腎・心血管イベントの発症を認めた。イベント発症の有無別に、観察期間中の平均 AER 値を比較したところ、腎・心血管イベントを発症した群では、非発症群に比較して観察期間における AER 値が有意に高値であった (表1)。腎症病期別に検討した場合においても、正常アルブミン尿期患者に比較して、微量アルブミン尿期患者において腎・心血管イベントの発症が高頻度であった。

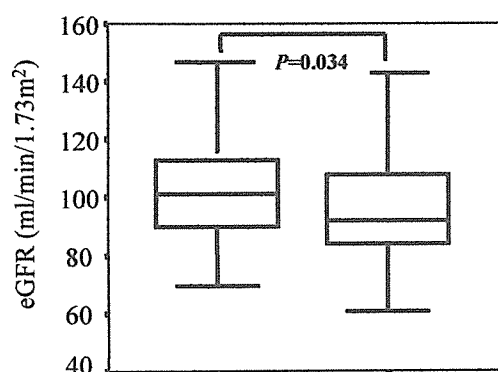
表1. 腎・心血管イベント発症別の観察開始時 AER 値



イベント発症	(-)	(+)
n	77	24
AER (interquartile)	9.4 (6.6-20.9)	23.9 (8.7-42.3)

さらに、イベント発症の有無別に、観察期間中の平均 eGFR 値を比較したところ、腎・心血管イベントを発症した群では、非発症群に比較して観察期間における eGFR 値が有意に低値であった (表 2)。

表 2. 腎・心血管イベント発症別の観察開始時 eGFR 値



イベント発症	(-)	(+)
n	77	24
eGFR (interquartile)	100 (87-110)	91 (79-104)

C. 考察

高齢 2 型糖尿病患者では、加齢に伴う動脈硬化・高血圧などにより大血管病変を既に有することが多く、糖尿病による細小血管合併症や大血管障害の進行が促進され、患者の QOL が著しく障害されることが多い。そこで、高齢 2 型糖尿病患者の QOL・予後改善を図るための評価・治療戦略が求められる。

糖尿病患者に合併した微量アルブミン尿は、将来の末期腎不全・心血管イベントの独立した危険因子である

ことが多くの疫学研究の結果より明らかとなっている。また、腎機能 (GFR) の低下は、慢性腎不全への進行に強く関連するのみならず、心血管イベント・死亡の独立した危険因子であることが、一般住民を対象とした大規模疫学研究の結果より明らかにされている。つまり、一般的に糖尿病患者の予後改善を考える上で、これら微量アルブミン尿の出現・腎機能低下をより早期に診断し、適切な治療を開始する重要であると考えられる。

今回の高齢 2 型糖尿病患者を対象とした我々の検討では、7.0±0.9 年の追跡期間において、腎・心血管イベントを発症した患者群では、観察開始時の尿中アルブミン排泄率の増加、eGFR で推定される腎機能低下が認められ、尿中アルブミン排泄率の増加ならびに軽度腎機能低下が、高齢糖尿病患者の予後と関連していることが示された。つまり、高齢糖尿病患者においても、定期的に尿中アルブミン排泄率と GFR を測定することにより、より早期にその軽度な異常をとらえ、適切な治療を開始することが重要であると考えられる。

これまで、我々の分担研究では、高齢 2 型糖尿病患者においても、微量アルブミン尿発症早期から厳格な血糖・血圧管理とレニン・アンジオテンシン系阻害薬の使用が、微量アルブミ

ン尿期からの remission (寛解) を高頻度にし、さらに正常アルブミン尿へ remission させることができれば、心血管イベントの発症を抑制できる可能性を報告してきた。

今回の結果と考えあわせると、高齢2型糖尿病患者の QOL・生命予後の改善を図るために、尿中アルブミン排泄率ならびに GFR による腎機能を定期的に評価することが必要であり、軽度な異常が認められた場合においてさえ、適切な治療を開始することが求められることを示唆している。

今度、多施設大規模研究である J-EDIT 研究を用いて、これまでの我々の分担研究により得られた成績を検証していきたい。

D. 研究発表 (研究論文)

1. Kadowaki T, Sekikawa A, Okamura T, Takamiya T, Kashiwagi A, Zaky WR, Maegawa H, El-Saed A, Nakamura Y, Evans RW, Edmundowicz D, Kita Y, Kuller LH, Ueshima H. Higher levels of adiponectin in American than in Japanese men despite obesity. *Metabolism* 55:1561-1563, 2006
2. Ikeda K, Maegawa H, Ugi S, Tao Y, Nishio Y, Tsukada S, Maeda S, Kashiwagi A. Transcription factor activating enhancer binding protein-2beta. A negative regulator of adiponectin gene expression. *J Biol Chem* 281:31245-31253, 2006
3. Nomura S, Nakamura T, Hashimoto T,

Nishio Y, Maegawa H, Kudo M, Kashiwagi A. MafA differentiates rat intestinal cells into insulin-producing cells. *Biochem Biophys Res Commun* 349:136-143, 2006

4. Uzu T, Kimura G, Yamauchi A, Kanasaki M, Isshiki K, Araki S, Sugimoto T, Nishio Y, Maegawa H, Koya D, Haneda M, Kashiwagi A. Enhanced sodium sensitivity and disturbed circadian rhythm of blood pressure in essential hypertension. *J Hypertens* 24:1627-1632, 2006
5. Yoshimura T, Suzuki E, Egawa K, Nishio Y, Maegawa H, Morikawa S, Inubushi T, Hisatomi A, Fujimoto K, Kashiwagi A. Low blood flow estimates in lower-leg arteries predict cardiovascular events in Japanese patients with type 2 diabetes with normal ankle-brachial indexes. *Diabetes Care* 29:1884-1890, 2006
6. Kume S, Haneda M, Kanasaki K, Sugimoto T, Araki S, Isono M, Isshiki K, Uzu T, Kashiwagi A, Koya D. Silent information regulator 2 (SIRT1) attenuates oxidative stress-induced mesangial cell apoptosis via p53 deacetylation. *Free Radic Biol Med* 40:2175-82, 2006
7. Araki S, Haneda M, Sugimoto T, Isono M, Isshiki K, Kashiwagi A, Koya D. Polymorphisms of the protein kinase C-beta gene (*PRKCB1*) accelerate kidney disease in type 2 diabetes without overt proteinuria. *Diabetes Care* 29:864-868, 2006
8. Kanasaki K, Haneda M, Sugimoto T, Shibuya K, Isono M, Isshiki K, Araki S, Uzu T, Kashiwagi A, Koya D. N-acetyl-seryl-aspartyl