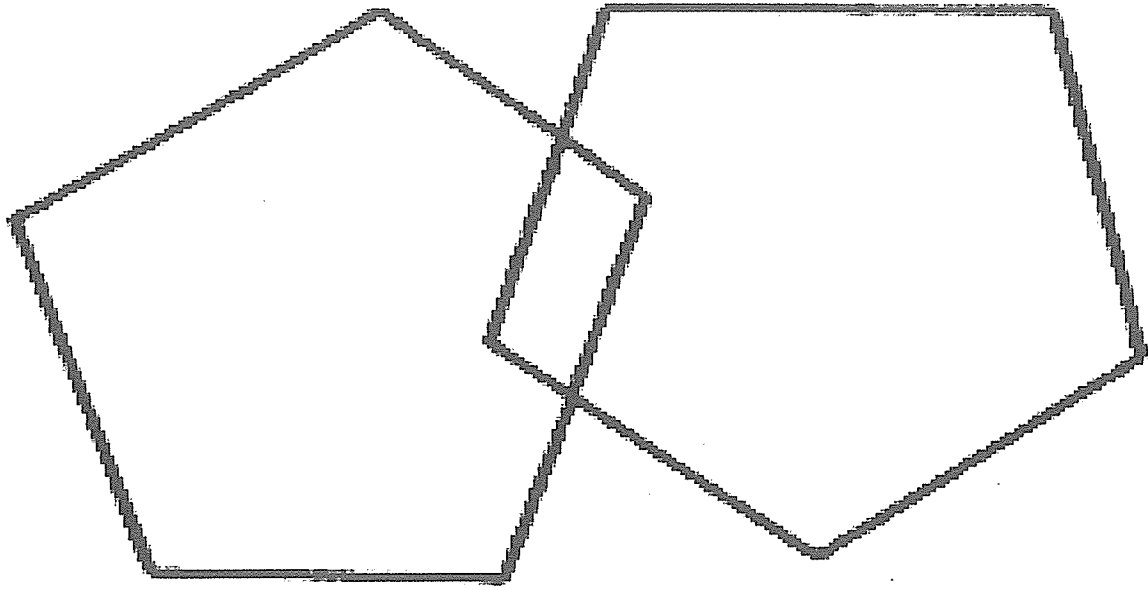


11. 以下の図形を下に写して書いてください。



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および食事 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）

高齢者 2 型糖尿病を対象とした無作為化比較研究である J-EDIT (Japan Elderly Diabetes Intervention Study) の登録時のデータを用いて、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につき検討した。その結果、高齢者男性 2 型糖尿病においては、WHO 基準ではどの年齢層においても 70%、NCEP 基準では 60%、日本基準では 50% 前後の症例がメタボリックシンドロームと診断され、成人糖尿病を対象とした JDCS (Japan Diabetes Complication Study) での頻度より明らかに高値であることが明らかとなった。一方、高齢女性糖尿病では、WHO 基準で 75%、NCEP 基準で 50%、日本基準で 22% 前後であり、成人糖尿病を対象とした JDCS での頻度より明らかに高値であった。さらに、いずれの基準を用いても、男女ともに 80 歳を越えるとメタボリックシンドロームと診断される症例の頻度は低下の傾向をしめすことが明らかとなった。

さらに、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

肥満、とくに内臓型肥満には、耐糖能低下、高血圧、高トリグリセリド血症、低 HDL

—コレステロール血症など動脈硬化の危険因子が合併しやすいこと、脂肪細胞から種々のサイトカイン (アディポサイトカイ

ン)が分泌され肥満によりその分泌動態が変化すること、それらに伴い動脈硬化が促進される可能性の高いことなどが明らかになってきた。

このような研究の進歩を受けて、2005年4月に日本の8学会(日本血栓止血、高血圧、動脈硬化、循環器、糖尿病、肥満、腎臓、内科学会)が合同で、日本人におけるメタボリックシンドロームの診断基準を公表した¹⁾。高齢者においては肥満、糖尿病、高脂血症などが高頻度となる。したがって、高齢者におけるメタボリックシンドロームの実態と、その臨床的意義を検討することは、高齢者におけるそれらの多発の背景や治療のあり方を明らかにする上で重要な課題であるといえる。そこで、当研究班の中心的な研究課題である高齢者2型糖尿病を対象とした無作為化比較研究であるJ-EDIT (Japan Elderly Diabetes Intervention Study)の登録時のデータを用いて、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につき検討することとした。

さらに、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い、メタボリックシンドロームの原因について考察を加えることとした。

B. 研究方法

J-EDITに登録された高齢者2型糖尿病1,173症例を研究対象とした。J-EDITには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型糖尿病症例が登録されている。症例登録は平成13年3月から平成14年2月の1年間に行われ、全国の39施設より症例登録が行われている。

メタボリックシンドロームの診断に必要なBMI、腹囲、血清トリグリセリド、HDL-コレステロール、血圧、尿中アルブミンとしては登録時に測定された値を用いた。全例糖尿病であることから、耐糖能異常はあるものとし、血圧に関しては降圧剤使用中の例は実測血圧値の如何にかかわらずメタボリックシンドロームでいう血圧条項を満たすものとした。

本研究登録された症例の基本的ADL、活動能力、認知機能、うつ状態は、それぞれBarthel Index および老研式活動指標²⁾、ミニメンタルテスト(MMSE)、老年者うつスケール(GDS)を用いて測定した。老研式活動能力は、東京都老人総合研究所が開発した手段的ADL、知的活動能力、社会的活動能力を測定するスケールである。

さらに、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診断基準として前記の日本の基準に加え、WHO³⁾およびNCEP基準⁴⁾、さらに解析によってはIDF基準⁵⁾、AHA基準⁶⁾を用いた。

C. 研究結果

J-EDITでは、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、成人糖尿病と同様の体重、血糖、血清脂質、血圧管理目標値を設定した治療を行なう。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ととしている。

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1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2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。

このような背景をもつ高齢者糖尿病における年齢階層別WHO、NCEPおよび日本基準によるメタボリックシンドロームの頻度を示したものが表3である。表3には、現在40-70歳（平均年齢58歳）の日本人2型糖尿病2,205症例を対象として実施されているJDSC(Japan Diabetes Complication Study)のデータ^{7,8)}も参考値として示した。

高齢者男性糖尿病においては、WHO基準ではどの年齢層においても70%、NCEP基準では60%、日本基準では50%前後の症例がメタボリックシンドロームと診断され、成

人糖尿病を対象としたJDSCでの頻度より明らかに高値であった。一方、高齢女性糖尿病では、WHO基準で75%、NCEP基準で50%、日本基準で22%前後であり、成人糖尿病を対象としたJDSCでの頻度より明らかに高値であった。さらに、いずれの基準を用いても、男女ともに80歳を越えるとメタボリックシンドロームと診断される症例の頻度は低下の傾向をしめした。

さらに、表4,5,6,7,8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4)、IDF基準(表5)およびWHO基準(表8)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6)、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7)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 9) および女性 (表 10) 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

日本人高齢者 2 型糖尿病においては、どの診断基準を用いてもメタボリックシンドロームと診断される症例の頻度が、成人糖尿病と比較し、高いことを明らかにした。この事実は、日本人高齢者における糖尿病の発症や病態に肥満、とくに内臓肥満が強くかかわっている可能性の高いことを意味している。

しかし、メタボリックシンドロームの定義により、その頻度が大きく変わることも明らかになった。この事実は、メタボリックシンドロームの定義がいずれのものであっても未成熟なものであり、暫定的なものであろうことを意味している。今後、いずれのメタボリックシンドロームがより適切なものであるのかを検討する中から、より臨床的な意義の深いメタボリックシンドロームの定義が定められることを期待したい。

メタボリックシンドロームの頻度や意義は欧米では高いとされているが、日本人、

少なくとも日本人糖尿病では、動脈硬化性血管障害の予知因子として従来の危険因子ほどではないと報告されている⁷⁾。したがって、日本人メタボリックシンドロームの定義は、日本人のデータに基づいてなされるべきであろう。そのような定義が定まれば、高齢者糖尿病においてメタボリックシンドロームが高頻度であることの意義もより明確となると考えられる。

さらに、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

高齢者糖尿病にはメタボリックシンドロームの頻度が高い。さらに、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) 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
- 2) Koyano W, Shibata H, Nakazato K, Haga H, Suyama Y: Measurement of competence: reliability and validity of TMIG index of Competence. Arch Gerontol Geriatr 13: 103-116, 1991
- 3) 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
- 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) Alberti K, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group, The metabolic syndrome—a new worldwide definition, Lancet 366:1059-1062, 2005
- 6) 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
- 7) Sone H, Mizuno S, Fujii H, Yoshimura Y, Yamasaki Y, Ishibashi S, Katayama S, Saito Y, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, for the Japanese Diabetes Complications Study group: Is the diagnosis of metabolic syndrome useful for predicting cardiovascular disease in Asian diabetic patients?, Diabetes Care 28:1463-1471, 2005
- 8) 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 (JDACS) 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

G.研究発表

- 1) Ishikawa T, Ito H, Ouchi Y, Ohashi Y, Saito Y, Nakamura H, Orimo H, for the PATE investigators: Increased risk for cardiovascular outcomes and effect of cholesterol-lowering pravastatin therapy in patients with diabetes mellitus] in Pravastatin Anti-atherosclerosis Trial in the Elderly (PATE), Curr Therap Res 66: 48-65, 2005
- 2) Sone H, Mizuno S, Fujii H, Yoshimura Y, Yamasaki Y, Ishibashi S, Katayama S, Saito Y, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, for the Japanese Diabetes Complications Study group: Is the diagnosis of metabolic syndrome useful for predicting cardiovascular disease in Asian diabetic patients ?, Diabetes Care 28:1463-1471, 2005
- 3) 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
- 4) 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.
- 5) Ouchi Y, Ohashi Y, Ito H, Saito Y, Ishikawa T, Akishita M, Shibata T, Nakamura H, Orimo H, for the PATE 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
- 6) 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

表1 登録症例1、173例の臨床背景

	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	23.8±4.5	24.5±5.2
HbA1C(%)	8.1±0.9	8.0±0.8
総コレステロール(mg/dl)	202.4±34.4	202.8±34.4
トリグリセライド(mg/dl)	130.8±69.7	137.2±110.3
HDL-コレステロール(mg/dl)	56.8±23.0	57.0±19.9
収縮期血圧(mmHg)	136.6±16.7	137.4±16.1
拡張期血圧(mmHg)	74.9±10.0	75.5±9.5

表2 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≥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3 高齢者糖尿病(N=1,173)におけるメタボリック
クシンドロームの頻度-J-EDIT登録時

性別	基準	年齢(歳)				参考 JDICS (40-70, 平均58)
		65-69	70-74	75-79	80-84	
男性	WHO	72%	71%	77%	63%	51%
	NCEP	57%	53%	61%	56%	45%
	日本	45%	50%	55%	53%	31%
女性	WHO	65%	70%	83%	80%	53%
	NCEP	42%	48%	56%	37%	38%
	日本	18%	22%	27%	22%	8%

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(日本基準)と食事摂取

	男性		女性	
	MS (-)	MS (+)	MS (-)	MS (+)
	(N=135)	(N=171)	(N=272)	(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 5 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 (-)	MS (+)	MS (-)	MS (+)
	(N=132)	(N=174)	(N=270)	(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8 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(WHO基準)と食事摂取

	男性		女性	
	MS (-) (N=92)	MS (+) (N=214)	MS (-) (N=83)	MS (+) (N=266)
総摂取エネルギー量 (kcal/日)	1870±439	1833±454	1689±347	1639±372
たん白質 (g/日)	70±19	69±20	67±18	64±19
脂質 (g/日)	55±20	53±20	50±15	48±17
炭水化物 (g/日)	258±61	254±62	240±51	234±46
たん白質熱量比 (%)	15.1±1.9	15.1±2.4	15.9±2.2	15.4±2.2
脂質熱量比 (%)	26.0±4.8	25.7±5.3	26.1±4.6	25.8±4.6
炭水化物熱量比 (%)	59.0±5.9	59.2±6.5	58.0±5.6	58.8±5.9
				P=0.10
				n.s.
				n.s.
				n.s.
				n.s.

表9 日本人前期および後期男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

	前期高齢男性		後期高齢男性	
	MS (-) (N=106)	MS (+) (N=120)	MS (-) (N=29)	MS (+) (N=51)
総摂取エネルギー量 (kcal/日)	1789±404	1820±472	1957±415	1952±487
たん白質 (g/日)	69±18	68±19	73±21	73±22
脂質 (g/日)	52±17	51±22	56±20	61±25
炭水化物 (g/日)	250±57	253±68	264±52	266±57
たん白質熱量比 (%)	15.5±2.1	15.0±2.45	14.8±2.0	14.9±1.9
脂質熱量比 (%)	25.7±4.5	25.0±5.2	25.5±5.9	27.6±5.4
炭水化物熱量比 (%)	58.8±5.6	60.0±6.7	59.7±7.3	57.5±6.2
				P=0.10
				n.s.
				n.s.
				n.s.
				n.s.

表 10 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

JEDIT における調査票回収作業の進行状況とその問題点について

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年次目の調査がなされた現時点において、蓄積されたデータはかなりの分量に上り、登録時データの解析からは様々な知見が得られている。しかし、ここで顕在化してきたのは未回収調査票の存在である。臨床試験の質を保つ上では、なるべく100%近い回収を目指したいが、様々な問題から回収割合は急速に悪くなってきている。その問題点は、調査の仕方そのものに内在されるものであり、その反省を踏まえて、将来的には検査試料の中央一括管理および電子的なデータ回収、そして解析コーディネーターをしての医師の配置が望まれる。

A. 研究目的

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年次目の調査がなされた現時点において、蓄積されたデータはかなりの分量に上り、登録時データの解析からは様々な知見が得られている。

臨床試験を進めていく上で、統計解析担当部署としてはデータマネジメントおよび統計解析が2本柱となる。著者らは JEDIT において、データマネジメントおよびデータの統計解析の両方に従事しているが、割付・登録時から5年が経とうとしている現時点で、そのあり方についてあらためてまとめておくべき時期に来ているものと思われる。

とくに、登録時データに関しては、本来であればデータ固定を行うべき時期に来ているものの、なかなか固定できないのが実情である。登録時データも含めて未回収調査票の実

態および問題点の所在を、データマネジメントという観点から考察する。

B. 研究方法

著者らは、JEDIT 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。

統計解析については、各分担研究者の先生方からの解析依頼を受け、それを検討して解析計画をたて、結果をお返している。論文作成の場面でも積極的にお手伝いをさせていただいており、結果の提示の仕方、統計的議論の進め方等で助言をしている。とくに論文投稿にあたっては、Reviewer からの統計的なコメントに対して、統計家としての専門的立場からコメントを返すこととなる。

この連携がうまくいき、幸いにも名古屋大学大学院医学研究科老年科学の梅垣宏行先生の論文「Factors Associated with Lower

Mini Mental State Examination Scores in Elderly Japanese Diabetes Mellitus Patients」が Neurobiology of Aging にアクセプトされた。統計部門と分担研究者の先生方との連携が極めてうまくいった一例である。この経験を糧として、さらなる論文作成をすすめていきたいと考えている。

さて、我々のもうひとつの役割がデータマネジメントである。一般的にはあまり知られていないことではあるが、データマネジメントのカバーする役割は雑多かつ膨大である。具体的には、臨床試験に登録された患者データの管理に始まり、毎年の調査票の発送・回収、脱落情報の管理、イベント情報の管理、未回収の調査票の同定およびその督促、回収されたデータの質の管理、不完全なデータの各参加施設への問い合わせ、など枚挙に暇がないほどである。データセンターがどれほど効率的に稼動しデータを管理できるかに、臨床試験の成功はかかっていると言っても過言ではない。前述の統計解析にしても、データマネジメントがきちりと実行できたという条件のもとで初めて成り立つものである。

さて、上述のデータマネジメントで一番問題になるのが「未回収の調査票の存在」である。JEDIT では、年に一度 10 月末の時点で調査票を回収しデータベースに入力するが、1 年次、2 年次、・・・と経過するにつれて調査票の回収割合は次第に低下していく。そもそも回収できない調査票は「データの質云々・・・」といった問題にもならないのであり、データセンターの立場からも一番避けなくてはならない状況である。また、未回収の調査票の存在は、回収されたデータの質のものにも影響を与えかねない。

中でも登録時データに関しては、早々にデ

ータ固定を行い、臨床試験に登録した対象のキャラクターを把握する必要がある。しかし JEDIT においては現在に至るも登録時データ固定がなされていない。

以上の問題点を、2007 年 1 月 11 日現在のデータベースを解析することにより考察していきたい。

C. 研究結果

(1)各年次の調査票回収状況〔表 1〕

登録時調査票が 1173 例回収されている。毎年追跡していく中で、死亡イベントで追跡打ち切りとなった症例を除くと、5 年次には 1086 例が追跡可能症例となる。しかし、2007 年 1 月 11 日現在で回収されている調査票は 634 例である。ただしこれはデータベース上の回収状況一覧で見た場合であり、実際にデータが記入されて回収できた調査票は 565 例にすぎない。

このように実際にデータが回収できた割合を年毎に見てみると、94%(登録時)、92%(1 年次)、86%(2 年次)、76%(3 年次)、71%(4 年次)、52%(5 年次)となっている。

未回収の状況を施設ごとに見てみると、①施設単位で全く調査票を返送してきていない、②施設内でデータを回収できない症例が生じてしまっている、の 2 つのパターンに大別される。以下、具体的に検討する。

(2)施設全体として調査票が回収できていない例〔表 2〕

表 2 では、施設単位で全く調査票を返送してきていない例を挙げた。ともに実在の施設である。

施設 A では 48 例が割り付けられているが登録時データが回収できていない。1 年次と 2 年次にはそれぞれ 44 例、42 例の調査票が返送されてきている。施設によっては登録時と 1 年次の間隔が

非常に短く、1年次を返送した時点で登録時データも返送したと勘違いしている可能性もある。登録時データがくれば、2年次まではかなりいい回収状況となる。登録時でのみ調査しているデータもあり、是非、登録時データを回収したい施設である。(なお、この施設には登録時データ調査票を2回再送している。)

施設Bでは48例が割り付けられ43例の登録時データが返送されている。しかし1年次以降は全く返送されていない。ここは都内大学病院の参加施設であり、カルテは保存してあるはずである。積極的な回収が見込める施設である。

(3)未回収の原因〔表3〕

表3は、先行して行われたJDC studyにおいて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欄があり、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。本当に同意撤回されているのか、疑問が残るところである。

D. 考察

疫学研究や臨床試験に携わる医師にはさまざまな立場がある。具体的には班研究の班長や治験統括医師、分担研究者、各参加施設の責任医師、実際にデータをとる現場の医師など様々である。

治験統括医師や各参加施設の責任医師のレベルであれば、対象となっている疾患に対してどのようなエビデンスが必要かを分かって治験をデザインした立場にあるからして、そ

のデータ蓄積の必要性については十分に理解しているものと思われる。ただし彼らには、長年にわたってデータが蓄積される過程は見ておらず、蓄積されたデータがどういう質を持っているのかということも彼らにとっては明らかではない。また、各参加施設の責任医師は、一人の医師が継続して当たっているわけではなく、途中で交代することは頻繁にある。そうすると、交代した医師にとっては、当初把持していたはずの「その臨床試験の必要性」は当たり前のものではなくなっている。

問題は実際にデータをとる現場の医師である。

実際の医療の現場において、個々の症例と相対したとき、そこには疫学研究的なものの見方、統計的なデータの処理の必要性というのは見えてこない。たしかに治療の根本には、何らかのエビデンスに基づいた一般的な治療方針というものが存在する。しかし、それをいちいち意識して治療にあたるわけではないし、重症例にあたって治療方針を考えるときに参照するのは個別の症例報告である。したがって現場の医師にとって、細かいデータを毎年毎年記録用紙に転記するのは、雑用以外の何者でもない。彼らには、蓄積されたデータの語るものが見えないのである。

解決策は端的には2つである。1つは、調査票という紙ベースでのデータ収集から電子的なデータ収集へと切り替えることである。さらに言えば、検査データ等はなるべく中央一括管理とし各参加施設での医師による入力回避すること、その他各施設で入力せざるをえない事項も臨床試験コーディネーター(CRC: clinical research coordinator)にまかせることである。現場の医師は、必要なデータをとるための検査オーダーが出されてい

るかのチェックのみに専念してもらおう。現在、血液データの中央管理はかなり進んできている。さらに数年後には心電図データについても、中央管理が一般的になるものと思われる。すでにアメリカでは、FDA が新薬の申請に心電図の **law data** 提出を義務付けたこともあり、いわゆる心電図ラボの存在が一般的になりつつある。

もうひとつの解決策は、解析コーディネーターとしての医師を配置するということである。その役割は、端的には治験統括医師レベルの医師と現場の医師との橋渡しである。

個々の症例のデータは、あくまでその症例のデータでしかない。しかし、それが何百例、何千例と集まったとき、それはただの集合体ではなく、別の意味が生じてくる。それを浮き彫りにするのが統計処理である。治験統括医師のレベルには、あらかじめ「こういう疾患モデルがあるだろう」「こういう傾向があるはずだ」という予見がある。それをデータに語らせるところまで持っていくのが、解析コーディネーターとしての医師の役割であり、また「こういう知見が得られるはずだ」という観点から、そのために必要なデータを選別し現場の医師にその必要性を理解させ、データ収集に積極的になるように働きかけるのも解析コーディネーターとしての医師の役割である。

解析コーディネーターとしての医師は、どのデータは必要か、どのデータは欠損でも影響が少ないか、データはどのような間隔でとらなくてはならないか、などの観点から現場の医師に対してどのように調査票回収をかけていくかを考えていくこととなる。また、集められたデータから「こんな疾患像が見えてきますよ」ということを提示することにより、

臨床試験推進のモチベーションを高めていくのも、役割として期待される。

E. 結論

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。個別の症例のデータだけでは見えてこなかったものも、蓄積されたデータからは様々なものが見えてくる。どれほどのことが言えるのかを提示することで、参加している医師のモチベーションを高め、調査票回収割合を高めて行きたい。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし。

G. 研究発表

大橋靖雄 荒川義弘 「臨床試験の進め方」、南江堂、2006年12月10日

H. 知的財産の出願、登録状況

該当する事項なし。

[References]

1. 曾根博仁、赤沼安夫、大橋靖雄ら。
日本2型糖尿病疾患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 2006;133-142.
2. Akisaki T, Sakurai T, Ohashi Y, et al.
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 2006;22:376-384

〔表1〕2007年1月11日現在の回収状況

	登録時	1年度	2年度	3年度	4年度	5年度	07/01/11現在合計
可能な最大回収数	1173	1153	1134	1119	1108	1086	6773
調査票回収数	1110	1082	1031	951	890	634	5698
データ記載済み調査票数	1104	1055	972	849	786	565	5331
調査票未回収数	63	71	103	268	218	452	1175
致死イベント		19	15	11	22	1	68

〔表2〕施設全体として回収できていない施設

	調査票回収数	
	施設A	施設B
割付	48	48
登録	0	43
1年次	44	0
2年次	42	0
3年次	0	0
4年次	0	0
5年次	0	0

〔表3〕

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

平成 17 年—平成 18 年度分担研究報告書

高齢 2 型糖尿病患者の予後改善を目指した治療戦略の探索 —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

高齢 2 型糖尿病患者の QOL・生命予後の改善を目指した治療戦略を探るため、微量アルブミン尿から正常アルブミン尿への寛解(remission)ならびに観察開始時の尿中アルブミン排泄率(AER)・糸球体濾過率 (GFR) が、心血管イベントに及ぼす影響を、有症状で入院を必要とした心血管イベント (急性虚血性心疾患、心不全、脳卒中、有痛性閉塞性動脈硬化症) の新たな発症をエンドポイントに検討した。その結果、①微量アルブミン尿の寛解を認めた症例群では、8 年間の追跡期間において心血管イベントの発症が抑制される傾向を認めた。②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。以上の結果より、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、微量アルブミン尿の寛解 (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た。

研究目的

近年の生活習慣の変化にともない、高齢者における 2 型糖尿病患者数も増加している。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、血管病変を既に有すことが多く、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。

微量アルブミン尿を合併した糖尿病患者は、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にされている。また、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近年明らかとなり、慢性腎臓病(CKD)といった概念が提唱されている。つまり、微量アルブミン尿の出現や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、我々は、顕性蛋白尿を伴わない高齢2型糖尿病患者のQOLや予後の改善を目指した治療戦略を構築するため、①微量アルブミン尿の寛解(remission)が、その後の心血管イベントの発症に与える影響、②観察開始時の尿中アルブミン排泄率、糸球体濾過率の程度が、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

1) 対象患者

①1996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)を測定し、2年間の観察期間で2回以上のAERの幾何平均値より、微量アルブミン尿期($20\mu\text{g}/\text{min} \leq \text{AER} < 200\mu\text{g}/\text{min}$)に分類された73名と、観察期間後の2年毎の追跡期間において正常アルブミン尿期($\text{AER} < 20\mu\text{g}/\text{min}$)から微量アルブミン尿期へ

進展した11名の計84名を用いて検討をおこなった。2年間の観察期間後、6年間の追跡期間を2年毎に区分し、各期間の幾何平均AER値が正常アルブミン尿期へ改善した場合を寛解(remission)と定義した。

②1996年度から1998年度に、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を用いた推定糸球体濾過率(eGFR)を2回以上測定し、AERの幾何平均値が、正常アルブミン尿期($\text{AER} < 20\mu\text{g}/\text{min}$)あるいは、微量アルブミン尿期($20\mu\text{g}/\text{min} \leq \text{AER} < 200\mu\text{g}/\text{min}$)に分類され、かつ $\text{eGFR} \geq 60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ の65歳以上の2型糖尿病患者101名を対象とし、2005年度末まで追跡調査を行った。

2) 評価項目

追跡期間中に新たに発症した腎・心血管イベントをエンドポイントとして、微量アルブミン尿の寛解、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。