

# 高齢者の糖尿病治療：J-EDIT (The Japanese Elderly Intervention Trial) 研究の知見をふまえて

Management of elderly patients with diabetes mellitus—Lessons from the J-EDIT study

荒木 厚 井藤 英喜

## 要約

高齢糖尿病患者 1,163 人を無作為に強化治療群と通常治療群に無作為に割り付けて、約 6 年間追跡した J-EDIT 研究の知見から高齢者の糖尿病治療のあり方について考察した。両群とも最終的に平均 HbA1c7.5% 未満をきることが困難であり、その理由の一つとして低血糖の増加が考えられた。両群を合わせた解析では、non-HDL-C は脳卒中発症の危険因子であり、LDL-C は冠動脈イベント発症の危険因子であった。また、HbA1c と脳卒中との関係に J カーブ現象が認められ、下げすぎにも注意を払う必要がある。さらに、うつ傾向や身体活動量の低下が脳卒中発症の危険因子になることより、心理サポートや運動療法が必要であることが示された。認知機能低下、BADL 低下、IADL 低下の危険因子の解析結果からは、血圧、脂質などの動脈硬化の危険因子の管理、腎症の管理、身体活動量を増やすことが必要であることが示唆された。栄養の解析では、ビタミン B2、ビタミン A などを含む緑黄色野菜の摂取が認知機能の維持に重要であることが示された。以上より、高齢者の糖尿病では血糖、血圧、脂質の管理に加えて、栄養サポートや心理サポートを行い、身体活動量を増やすような包括的治療を行うことが大切である。

**Key words** 糖尿病, 老年症候群, 認知症, 危険因子, 心身の機能

(日老医誌 2015 ; 52 : 4-11)

## はじめに

高齢者の糖尿病治療においては、糖尿病合併症の進行予防だけでなく、その心身の機能や QOL の維持が大切である。糖尿病合併症に関しては、その危険因子が若い人と同じであるかについては不明な点が多い。

また、高齢糖尿病患者では認知機能低下、ADL 低下、うつ状態などの老年症候群をおこしやすく、老年症候群を合併すると、心身の機能や QOL の低下をきたす。この高齢者糖尿病の認知機能低下、ADL 低下、

うつ状態などの危険因子を明らかにすることは、その予防の観点から極めて大切である。さらに、高齢糖尿病における血糖や血圧、脂質の管理目標をいかにすべきかについても大きな問題である。

J-EDIT (The Japanese Elderly Intervention Trial) 研究では、全国 39 施設の動脈硬化性疾患のリスクまたは高血糖の高齢糖尿病患者 1,163 人を対象として、動脈硬化の危険因子を積極的に治療する強化治療群と通常治療群に無作為に割り付けて、約 6 年間追跡し、生死、細小血管症や動脈硬化性疾患のイベント、心身の機能などのアウトカムを評価した<sup>1)</sup>。

### 脳卒中発症の ハザード比

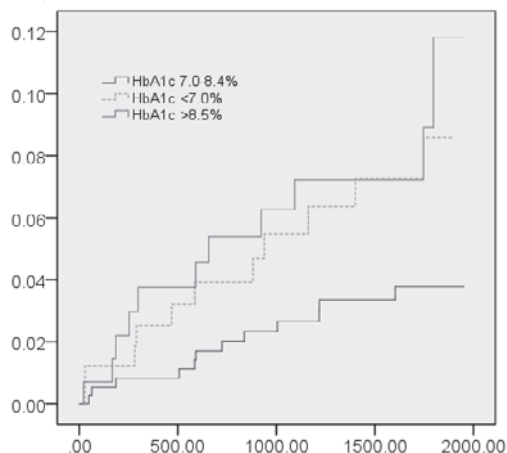


図1 高齢糖尿病患者の血糖コントロールと脳卒中発症

インスリン治療を行っていない糖尿病患者664名を対象にHbA1c7.0～8.4%の患者の脳卒中発症のリスクを1とすると、HbA1c8.5%以上の患者の年齢、性を補正した脳卒中発症ハザード比は2.63(95%CI:1.11～6.02)、HbA1c7.0%未満の患者の脳卒中発症ハザード比は2.35(95%CI:1.02～5.42)。

本稿では、J-EDIT研究で得られた知見を踏まえて、高齢者糖尿病の治療のあり方について述べてみたい。

### 動脈硬化性疾患の危険因子

J-EDIT研究で、最初の1年間の死亡、初期脱落、データ欠損例を除き、強化治療群と通常治療群を合わせた993例を対象として、5年間の追跡期間における動脈硬化性疾患や死亡の危険因子を解析した<sup>2)</sup>。

Cox回帰分析を行うと、高齢、男性、HbA1c高値、収縮期血圧高値、およびnon-HDLコレステロール高値が脳卒中発症の危険因子であった。HbA1cの最大四分位群(8.8%以上)の脳卒中発症頻度は、7.3%以上7.9%未満の群に比較して有意に高値であった<sup>2)</sup>。また、このHbA1cと脳卒中発症との間に、J-カーブ現象が見られた。さらに、今回、インスリン治療を行っていない患者664名を対象にHbA1cを7.0%未満、7.0～8.4%、8.5%以上の3群に分けて再度解析してみると、HbA1c7.0%未満と8.5%以上の両群で脳卒

中発症リスクが高いことが明らかとなった(図1)。HbA1c7.0～8.4%の患者の脳卒中発症のリスクを1とすると、HbA1c8.5%以上の患者の年齢、性を補正した脳卒中発症ハザード比は2.63(95%CI:1.11～6.02)、HbA1c7.0%未満の患者の脳卒中発症ハザード比は2.35(95%CI:1.02～5.42)であった。この結果は、高齢糖尿病患者ではHbA1c7.0～8.5%が最も脳卒中発症が少なく、血糖の下げすぎにも注意を払うべきことを示唆している。

non-HDLコレステロール(non-HDL-C)とすべての糖尿病関連イベント(冠動脈イベント、脳卒中、突然死、腎不全死、心不全、糖尿病足潰瘍)と関連を検討すると、non-HDL-Cが163mg/dl以上の群のすべての糖尿病関連イベントの頻度は、他の3群と比べて有意に多かった<sup>2)</sup>(図2)。non-HDL-C高値は、LDLコレステロール(LDL-C)だけでなく、レムナントリポ蛋白、TG関連リポ蛋白、small dense LDLなどの動脈硬化を惹起しうるすべてのリポ蛋白を含む。non-HDL-Cはスタチンを投与しLDL-Cを下げた後も残る残存リスクである。多剤併用の問題もあるが、今後、高齢糖尿病患者でもこの残存リスクをどのように下げて行くかを検討すべきである。

LDL-Cと冠動脈イベント(心筋梗塞、狭心症、または冠動脈インターベンション)発症の関連をみると、最大四分位群(LDL-Cが136mg/dl以上)は、他の3群と比較して、冠動脈イベントの発症が多く見られた<sup>2)</sup>(図3)。また、追跡期間中の変数も考慮に入れた複雑な統計学的な解析により、アトルバスタチンの投与は心血管疾患や糖尿病関連イベントの発症を減少させる傾向があることが示された<sup>3)</sup>。

上記のことより、高齢者糖尿病でも動脈硬化性疾患の予防のために血圧、脂質、血糖の包括的な管理が必要である。

### 細小血管症の危険因子

高齢者糖尿病でも高血糖は網膜症や腎症の発症の危険因子であることが示されている。しかしながら、J-EDIT研究では、ベースライン時のHbA1cと網膜症の発症や進行との関連は見られなかった。これは、J-

すべての糖尿病関連イベント

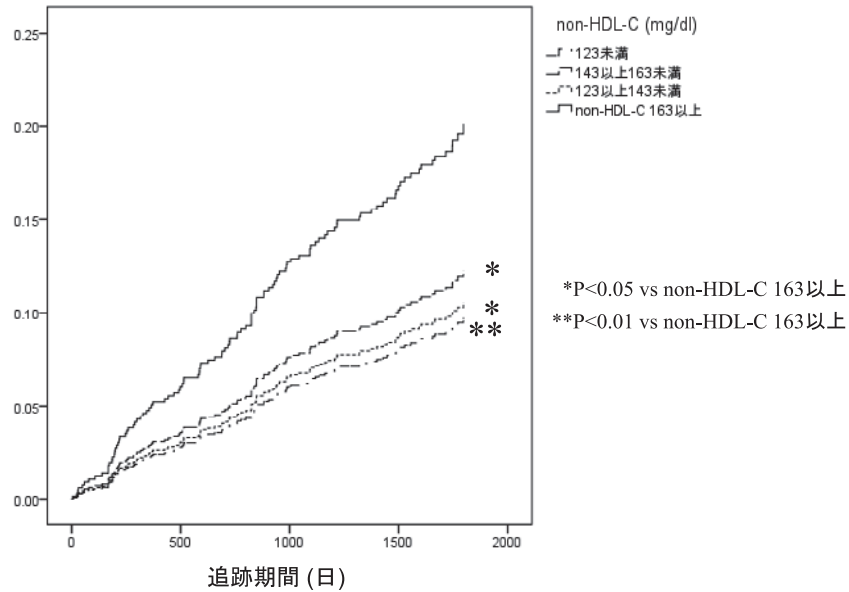


図2 高齢糖尿病患者の non-HDL- コレステロール (non-HDL-C) とすべての糖尿病関連イベント

冠動脈イベント頻度

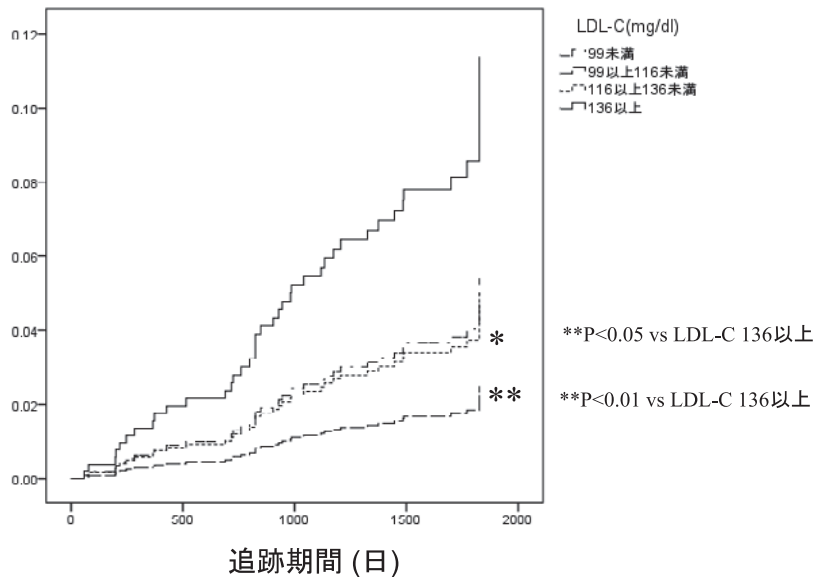


図3 高齢糖尿病患者の LDL- コレステロール (LDL-C) と冠動脈イベント発症

EDIT 研究では血糖コントロール不良の患者のみを対象としたために、比較すべきコントロール良好な患者が少なくなかったためと考えられる。

しかしながら、ベースライン時に網膜症が既にある

患者の網膜症のステージの進行の危険因子としては収縮期血圧高値, 糖尿病黄斑症進行の危険因子としては, LDL-C 高値が見出された<sup>4)</sup>。

腎症に関してはベースライン時に正常または微量ア

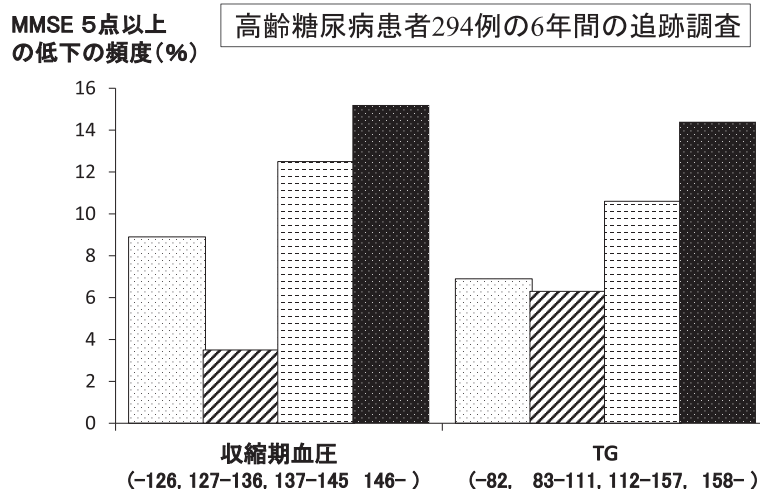


図4 収縮期血圧高値と血清中性脂肪 (TG) 高値が認知機能低下の危険因子

ルブミン尿の段階であった患者 536 人の平均 52 カ月の追跡調査では、正常アルブミン尿の 25% が微量アルブミン尿に進行し、微量アルブミン尿の 14% が顕性蛋白尿に進行した<sup>5)</sup>。HDL-C 低値 (49 mg/dl 未満) はこの腎症のステージ進行の危険因子であった<sup>5)</sup>。これらの結果から、網膜症や腎症の細小血管障害の進行防止のためには、血圧や脂質をコントロールすることが重要である。

また、腎機能悪化のアウトカムとして血清クレアチニン値の倍加を見てみると、脳卒中既往、高尿酸血症、従来治療群がその危険因子であった<sup>5)</sup>。強化治療群が従来治療群と比べてなぜ腎機能の進行が緩徐であったかの理由については不明である。強化治療群と従来治療群ではベースライン時や追跡期間の血糖、血圧、脂質には 2 年時までの HbA1c 値が強化治療で低いことを除いて、有意差が見られていない。こうした強化治療による合併症への好影響は、危険因子の管理を介した患者への心理サポートの影響が反映しているのかもしれない。J-EDIT 研究よりも比較的若い糖尿病患者を対象とした JDCS 研究においても強化治療群の脳卒中予防効果が、危険因子を調整しても見られている<sup>6)</sup>。

細小血管症発症のためにも、血圧、脂質、尿酸値の管理が重要であることが示された。

### 認知機能低下の危険因子

高齢糖尿病患者では、認知機能低下や認知症をきたしやすい。これまで、糖尿病患者の認知機能低下の危険因子としては、インスリン抵抗性 (高インスリン血症)、高血糖、重症低血糖、高血圧などの動脈硬化の危険因子が報告されている<sup>7)</sup>。J-EDIT 研究では、6 年間の MMSE の点数の 5 点以上の低下を認知機能低下と定義し、その危険因子を解析した。その結果、収縮期血圧高値、中性脂肪高値 (または HDL-C 低値)、およびアルブミン尿高値が認知機能低下の危険因子であった (図 4)<sup>8)</sup>。アルブミン尿は糖尿病患者の認知機能低下の危険因子であり、ACE 阻害薬や ARB の投与は認知機能低下を防ぐことが報告されている<sup>9)</sup>。したがって、血圧、脂質、および腎症の管理が認知機能低下の予防に重要であると考えられる。

一般的にビタミン B 群 (B1, B2, 葉酸, B12)、酸化ビタミン、ビタミン D、フラボノイド、食物繊維などの摂取不足または飽和脂肪の摂取過剰は認知機能低下と関連し、一価不飽和脂肪酸、EPA などの十分な摂取は認知機能維持と関連する<sup>10)</sup>。

J-EDIT 研究では栄養摂取状況と認知機能低下との関連について検討した。栄養摂取は吉村らの FFQ を用いて、栄養素、栄養成分を定量化した。男性の高齢糖尿病患者 365 名 (平均 MMSE 28 点) における登録

時のビタミン B2 摂取を 3 群に分けて検討すると、摂取の最も少ない群 (0.96 mg/日未満) は最も多い群と比べて、6 年間の MMSE の低下が見られた<sup>11)</sup>。同様に、ビタミン A も最も摂取が少ない群 (762 μg レチノール当量/日未満) で MMSE の低下が見られた<sup>9)</sup>。本邦の 70 歳男性のビタミン B2 の推奨量は 1.3 mg/日、ビタミン A の推奨量は 800 μg/日であり、推奨量よりも摂取量が少ないことが認知機能低下をもたらした。さらに、緑黄色野菜の摂取を 3 群に分けて検討すると最も多く緑黄色野菜を摂取した群 (100 g/日以上) は最も摂取が少なかった群と比べて、MMSE の低下が見られなかった<sup>11)</sup>。したがって、認知機能低下の予防のためには 100 g/日以上緑黄色野菜の摂取が望ましい。この男性のビタミンや野菜の摂取不足の原因は、独居などで偏った食事となったことが考えられる。

したがって、低栄養も認知機能低下につながる事が明らかとなった。

## ADL 低下の危険因子

最近、多くの研究のメタ解析により、糖尿病患者では、BADL 障害が 1.82 倍、IADL 障害が 1.65 倍おこりやすいことが明らかとなった。J-EDIT 研究でも、BADL は Barthel index で、IADL を含む高次の ADL は老研式活動能力指標を用いて評価し、その危険因子を解析した。ベースライン時では 13% の患者が 4 個以上の IADL 障害を持っていた。6 年間の追跡期間で約 13.6% の患者が新たな BADL 障害をきたし、約 38.3% が新たな IADL 障害をおこした<sup>12)</sup>。

追跡期間における BADL 低下の危険因子は年齢と AHA/NHLBI で定義したメタボリックシンドロームであった<sup>12)</sup>。動脈硬化性疾患の危険因子の集積が BADL 低下の危険因子となっている。一方、IADL 低下の危険因子は、ベースライン時の IADL 障害、認知機能障害、身体活動量低下、およびインスリン使用であった<sup>12)</sup>。

高齢糖尿病患者の IADL 障害の中で、外出、買い物、調理の障害は食事・運動などのセルフケアができなくなることを意味する。IADL 障害は記憶力障害と組み合わせると認知症の早期発見の手がかりとなる。

高齢糖尿病患者に必要な社会サービスを提供するためにも IADL の評価は大切である。

## うつ症状、身体活動量低下と脳卒中発症

高齢糖尿病患者ではうつ傾向やうつ病が多い。高齢者のうつスケールである GDS-15 の点数が 8 点以上の群は 8 点未満の群と比較して、有意に脳卒中の頻度が多かった。Cox 回帰分析により年齢、性、HbA1c、収縮期血圧、non-HDL-C、HDL-C を補正しても、GDS-15 が 8 点以上のうつ傾向の患者の脳卒中のハザード比は 2.56 であった。こうしたうつ症状が多い糖尿病患者に対しては、傾聴や認知行動療法のような心理的アプローチを行うことが必要である。また、うつ傾向をきたしやすい低血糖を避けるような糖尿病治療も大切である。上記の手段で効果がなければ抗うつ薬による治療を行う。

J-EDIT 研究では、登録時の身体活動量を Baecke の方法で評価し、脳卒中発症との関連を検討した。その結果、身体活動量が少ないことは脳卒中の発症の危険因子であった身体活動量の最大四分位の群は、最小四分位の群と比較して脳卒中発症のハザード比は 0.44 であり、身体活動量が多いと脳卒中の発症は 55% 減ることが示された<sup>13)</sup> (図 5)。

従来の危険因子以外に身体活動量の低下やうつ傾向が脳卒中の独立した危険因子であるという結果は、高齢者糖尿病の動脈硬化性疾患の予防には、単に脂質、血圧、血糖の数値を単に良くするだけでなく、心理的サポートや運動などを含めた包括的管理が重要であることを示している。

## 栄養と長寿

高齢糖尿病患者のいかなる食事が長寿につながるかについての研究はほとんどない。一般的には地中海食は心血管死亡や癌死亡を減らすとされている。J-EDIT 研究では、75 歳以上の後期高齢者で、野菜や魚が多い“健康食事パターン”は、肉や脂肪の摂取が多い“肉食食事パターン”や菓子、果物、じゃがいもなどが多い“間食食事パターン”と比べて死亡が少ないという

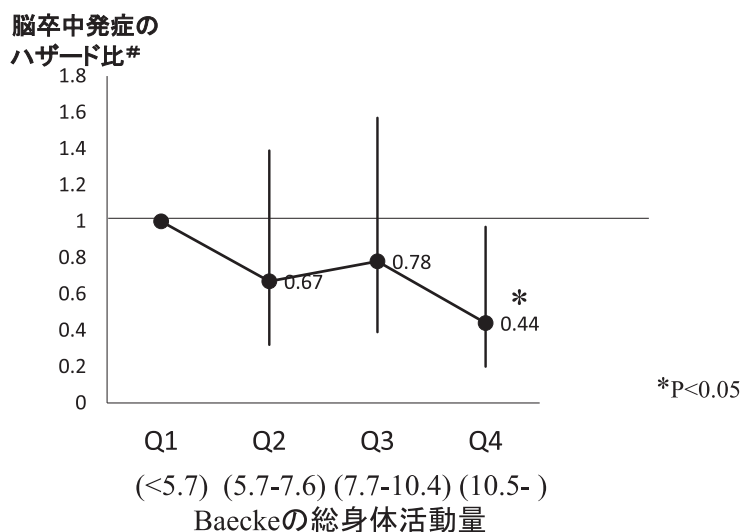


図5 高齢糖尿病患者の総身体活動量と脳卒中発症

<sup>#</sup>年齢, 性, HbA1c, 収縮期血圧, 中性脂肪, HDL-C を補正したハザード比

結果が得られた<sup>14)</sup>。野菜や魚の摂取を3分位に分けて検討すると、後期高齢者でのみ、野菜や魚の摂取が中等度以上多い群で死亡が少ない傾向が見られている。この健康食事パターンは地中海食と類似している。地中海食では、野菜、魚、果物、穀物、豆類、オリーブ油を多くとり、肉や菓子の摂取を減らす食事であり、オリーブ油と適量の赤ワイン以外は健康食事パターンと共通している。

## 低血糖の問題

J-EDIT 研究は強化治療を通常治療と比較したRCT研究であったが、最終HbA1cは強化治療群で7.7%、通常治療群で7.8%であり、強化治療群で平均HbA1cを7.5%未満に下げることができなかった。この理由の一つは低血糖である。軽症の低血糖がある患者の頻度はベースライン時で、経口剤治療で14.9%、インスリン治療で54.0%に達している。ベースライン時のHbA1c別に低血糖の頻度をみると、インスリン治療者はHbA1cが8%前半で高くても低血糖の頻度が50%を超える(図6)。介入6年後のHbA1cが7.5%未満に低下すると、インスリン治療者の低血糖の頻度は60%近くまで増加し、SU薬使用者の低血糖も

17.2%まで増加する。このことは、血糖を下げようとすればするほど低血糖の頻度が増えており、J-EDIT研究では強化治療群でもさらにHbA1cを下げるのが困難であったことが考えられる。

こうした低血糖の対策としては、腎機能を評価しながらSU薬をできるだけ少量で使用すること、血糖変動を考慮してインスリン量を調節することが挙げられる。また、SU薬やインスリン治療の場合にはHbA1c 7.5%未満や食前血糖100 mg/dl未満が連続する場合に、低血糖がないかどうか疑ってみることも大切である。

## 高齢糖尿病患者の包括的治療の重要性

J-EDIT 研究の知見から得られた高齢糖尿病患者の治療のあり方を表1に示す。高齢者糖尿病においては個別性を考慮した血糖管理、動脈硬化性疾患の危険因子の管理、運動療法、栄養サポート、心理サポートが重要であることが示された。また、高齢者糖尿病では合併症の予防だけでなく、認知機能、ADLなどの心身の機能維持・向上を図ることが大切であることも明らかとなった。そのためには、多職種のチームで心身の機能を評価する高齢者総合機能評価(CGA)を行

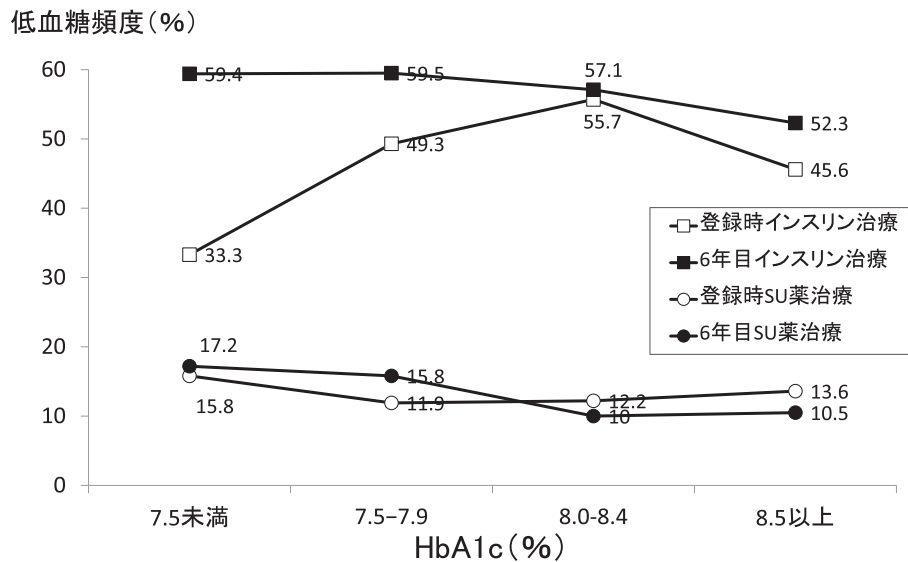


図6 SU薬, インスリンの使用者のHbA1cと低血糖頻度

表1 J-EDIT研究の知見から得られた高齢糖尿病患者の治療のあり方

1. 細小血管症, 動脈硬化性疾患, 死亡の予防の観点から血糖のみならず血圧, 脂質の管理を行うことが必要である。但し, 血糖に関しては下げすぎに注意を払う必要がある。
2. 認知機能低下, BADL低下, IADL低下の危険因子の結果から, 血圧, 脂質などの動脈硬化の危険因子の管理, 腎症(蛋白尿)の管理, 身体活動量を増やすことが必要であることが示された。
3. うつ傾向や身体活動量の低下が脳卒中などの合併症の危険因子になることより, 心理サポートや運動療法が合併症予防のために重要である。
4. 栄養成分と認知機能低下との関連の調査より, ビタミンB2, ビタミンAなどを含む緑黄色野菜の摂取が認知機能の維持に重要であることが示された。

うべきである。その評価に基づいて, 個別に治療目標を設定し, 血糖, 血圧, 脂質のコントロールを行い, 社会資源を活用しながら必要な栄養・心理サポートを行い, 身体活動量を増やすことが, 超高齢化社会に求められる高齢者糖尿病の包括的治療であると考え。

謝辞

この論文はJ-EDIT研究に携わった多くの研究者と研究協力者(Geriatr Gerontol Int 2012; 12 (Suppl.1) 2-4 参照)のご協力のおかげで作成できたものであり, 改めて感謝申し上げます。

## 文献

- 1) Araki A, Iimuro S, Sakurai T, Umegaki H, Iijima K, Nakano H, et al., and the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial Study Group: Long-term multiple risk

factor interventions in Japanese elderly diabetic patients: The Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial (J-EDIT)—study design, baseline characteristics, and effects of intervention. Geriatr Gerontol Int 2012; 12(Suppl. 1): 8-17.

- 2) Araki A, Iimuro S, Sakurai T, Umegaki H, Iijima K, Nakano H, et al., and the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial Study Group: Non-high-density lipoprotein cholesterol: an important predictor of stroke and diabetes-related mortality in Japanese elderly diabetic patients. Geriatr Gerontol Int 2012; 12(Suppl. 1): 18-28.
- 3) Shinozaki T, Matsuyama Y, Iimuro S, Umegaki H, Sakurai T, Araki A, et al.: Effective prevention of cardiovascular disease and diabetes-related events with atorvastatin in Japanese elderly patients with type 2 diabetes mellitus: adjusting for treatment changes using a marginal structural proportional hazards model and a rank-preserving structural failure time model.

- Geriatr Gerontol Int 2012; 12(Suppl. 1): 88-102.
- 4) Yamamoto T, Iimuro S, Ohashi Y, Sone H, Ito H, Yamashita H, and Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial Study Group: Long-term risk factors for diabetic retinopathy and diabetic maculopathy in elderly Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Geriatr Gerontol Int* 2012; 12(Suppl. 1): 141-144.
  - 5) Araki S, Nishio Y, Araki A, Umegaki H, Sakurai T, Iimuro S, et al.: Factors associated with progression of diabetic nephropathy in Japanese elderly patients with type 2 diabetes—Sub-analysis of the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial (J-EDIT)—. *Geriatr Gerontol Int* 2012; 12(Suppl. 1): 127-133.
  - 6) Sone H, Tanaka S, Iimuro S, Tanaka S, Oida K, et al. Japan Diabetes Complications Study Group: Long-term lifestyle intervention lowers the incidence of stroke in Japanese patients with type 2 diabetes: a nationwide multicentre randomised controlled trial (the Japan Diabetes Complications Study). *Diabetologia* 2010; 53: 419-428.
  - 7) 荒木 厚：糖尿病合併症としての認知症. *内科* 2014; 113: 73-76.
  - 8) Umegaki H, Iimuro S, Shinozaki T, Araki A, Sakurai T, Iijima K, et al.: Risk factors associated with cognitive decline in the elderly with type 2 diabetes: Pooled logistic analysis of a 6-year observation in the Japanese elderly diabetes intervention trial (J-EDIT). *Geriatr Gerontol Int* 2012; 12(Suppl. 1): 110-116.
  - 9) Bruce DG, Davis WA, Casey GP, et al.: Predictors of cognitive decline in older individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 2103-2107.
  - 10) La Rue A, Koehler KM, Wayne SJ, Chiulli SJ, Haaland KY, Garry PJ: Nutritional status and cognitive functioning in a normally aging sample: a 6-y reassessment. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 20-29.
  - 11) 荒木 厚：認知症と栄養障害. *Geriatric Medicine* 2013; 51: 826-831.
  - 12) Sakurai T, Iimuro S, Umegaki H, Araki A, Ohashi Y, Ito H: Risk factors for a 6-year decline in physical disability and functional limitations among elderly people with type 2 diabetes(J-EDIT). *Geriatr Gerontol Int* 2012; 12(Suppl. 1): 117-126.
  - 13) Iijima K, Iimuro S, Shinozaki T, Ohashi Y, Sakurai T, Umegaki H, et al.: Lower Physical Activity is a Strong Predictor of Cardiovascular Events in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus beyond Traditional Risk Factors: Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial (J-EDIT). *Geriatr Gerontol Int* 2012; 12(Suppl. 1): 77-87.
  - 14) Iimuro S, Yoshimura Y, Umegaki H, Sakurai T, Araki A, Ohashi Y, et al.: Dietary pattern and mortality in Japanese elderly patients with type 2 diabetes mellitus-Does vegetable- and fish-rich diet improve mortality?: An explanatory study. *Geriatr Gerontol Int* 2012; 12(Suppl. 1): 59-67.