

第46回(平成11年度)社会厚生事業助成

# 医学研究報告集

平成13年6月

財団法人 千代田生命健康開発事業団

# 漢方薬による糖尿病合併症進展防止ならびに予防に関する研究

北里研究所東洋医学総合研究所 臨床研究部 副部長 渡辺賢治

## 【研究の背景】

高齢化の進展により、老人医療費は、国民医療費の3分の1を占めるに至り、毎年約8%の率で増加している。一方、糖尿病罹患者数は年々増加の一途をたどっており、国民の10人に1人は糖尿病に罹患しているといわれている。糖尿病では、合併症の進展防止ならびに予防が重要であるが、高齢者では特に合併症の頻度が高く、大きな社会問題となっている。今後高齢化社会を迎えることを考慮すると高齢者糖尿病における合併症の進展防止および予防は極めて重要な課題であると考えられる。

漢方薬の牛車腎気丸は、高齢者の種々の疾患に頻用される薬剤、八味地黄丸を含む漢方薬で、長期に使用しても安全であることが、臨床的に証明されている。

研究の計画段階では八味地黄丸を使用する予定になっていたが、八味地黄丸のバリエーションである牛車腎気丸を使用することとした。その理由として

- 1) 牛車腎気丸は八味地黄丸、牛膝、車前子加わることで、さらに末梢血流改善作用が期待されること。
- 2) 牛車腎気丸の方が、基礎的検討ならびに小規模の臨床研究が数多くされていること。

以上により、糖尿病の合併症の進展予防になり、より一層効果が期待できると考えた。しかし、evidence based medicineに基づいた糖尿病の合併症予防に対する漢方薬の有効性の評価はなされていない。そこで、本研究では、高齢糖尿病患者を対象として、合併症の進展防止もしくは予防という見地から牛車腎気丸の有効性を長期にわたり検討するために、大規模なコン

トロールスタディを行うこととした。牛車腎気丸の評価には眼底検査、尿蛋白のチェックといった従来の検査に加え、我々がこれまでに示してきた合併症に深く関与する種々の指標についても検討を加える。本剤の投与により高齢者における糖尿病合併症の予防が可能となれば、高齢化社会を迎える我が国の医療、福祉に大きく貢献するものと期待される。

## 【目的】

糖尿病に対し、漢方薬で合併症の進展防止もしくは予防が可能かどうかを検討する。

## 【対象】

参加施設は慶應義塾大学病院を始めとする20の施設で、通院中の糖尿病患者のうち、50-70歳の患者を対象とする。条件として、

1. 臨床症状を伴う脳血管障害、心筋梗塞、狭心症、壊疽の既往を有しない。
2. クレアチニン1.3以下
3. 眼底所見は単純性網膜症まで

これらの条件の合う症例で、性別、年齢、糖尿病の罹病期間などの基礎情報をもとにコントローラーが服用群と非服用群の割り付けを2:1の割合で行う。

## 【方法】

各施設の倫理委員会の承諾を得た後、エントリー候補者には試験の内容を十分に説明した上で、文書にて承諾を得た上で、コントローラーの指示に従い、服用群に対しては牛車腎気丸エキスを一日7.5g投与する。経過中、以下の項目を6-12ヶ月毎に検討する。

血糖、HbA1c、血清脂質、糖化蛋白（カルボキシメチルリジン、クロスリン、ペントシジンなど）血中ホモシステイン、NO、眼底、蛋白

尿、尿中微量アルブミン、アキレス腱反射、腹部CTを用いた大動脈硬化度及び血管狭窄度の解析。

### 【研究結果】

本研究は糖尿病の合併症予防を検討する研究の性質上、長期にわたる研究である。多施設による randomized controlled study であり、計画段階から参加医師の協力が必要である。そこで、研究を実施するに当たり研究計画を固めることに主眼を置き時間を割いてきた。

これまで我々は、高齢者を中心とした多くの糖尿病患者を対象として、合併症の解明を目的として、詳細かつ多面的に検討してきた。具体的には、1) 遺伝的背景(糖尿病、高血圧、高脂血症などの家族歴、動脈硬化に関連すると考えられている遺伝子多型(eNOS, iNOSなど12種類)、2) 化学的指標(血中糖化蛋白(カルボキシルメチルリジン、クロスリン、ペントシジンなど)や血中ホモシステインの測定)、3) 画像及び生理学的指標(腹部CTを用いた大動脈硬化度及び血管狭窄度の測定、尿蛋白プロフィール、振動覚閾値など)を測定したところ、上記3点の相互の関連性が明らかになりつつある。このような基礎データを基盤として、本研究が多施設において実施可能であるか否かを確認するために、まず慶應義塾大学病院内科通院患者において予備研究を開始した。その結果、多施設での研究の大まかなプロトコルの試案を作成した。

次に参加協力施設を選定し要請したところ、20施設、40人の医師が研究計画段階で参加することが決定した。その中で代表医師12人から構成される世話人会を発足させ、具体的なプロトコルや研究計画について詳細な検討を行なった。特に眼底所見については客観的評価が重要と考えられ、糖尿病眼学会が厚生省の要請により作成した糖尿病網膜症病期診断基準を用いることとした。この評価基準は単純性網膜症の細かい判定基準が盛り込まれており、本研究に適しているものと考えた。

また、神経障害に関してはアキレス腱反射と自覚症状が信頼できるものと考え、参考として神経伝導速度を盛り込むこととした。

本研究においては、漢方薬投与群と非投与群で同等の血糖コントロールがなされることが重要と考えられる。前述のごとく、本研究は多施設による研究であり、各関連施設の研究担当医師の理解、協力が必要である。現在までに、参加医師の間で糖尿病患者の血糖コントロールのための治療方針を均一化するため勉強会を2回開催し、患者管理ならびに治療方針につき確認した。

現在各施設における治験委員会の承認が得られた7施設でエントリーが開始されており、平成13年3月末日時点でのエントリー数は202名(牛車腎気丸投与群 126例、非投与群 76例)である。経過観察期間は初めの症例が一年を迎えようとしている段階で、現在のところ解析には至っていない。

### 【考察】

本研究は多施設による研究であり、現在までに研究協力体制を固めることに時間を割いた。また、実施する上で、最も重要なプロトコルの作成、評価法の確立に多くの時間が使われた。さらに倫理的に患者に十分研究の主旨を説明した上で同意を取得する必要があるとあり、各施設の倫理委員会の承認を得ることが必須と考えた。

現在まだエントリー数が増加している段階で最終的な結論が出るためにはもうしばらく時間を要すると思われる。

### 【結論】

漢方薬は臨床的には7割以上の医師に使用経験があり、その効果は多くの医師に認められているが、経験に基づくものが多く、きちんとしたEBMで示された結果は少ない。本研究は漢方薬の効果として期待されている糖尿病合併症予防に対し、その有用性を検討する研究であり、その研究の開始のための準備段階で本助成金を使用させていただいた。