

厚生省長寿科学総合研究

老年者糖尿病の長期予後に関する研究（QOLを中心に）

平成10年度研究報告書

平成11年3月

班長 井藤英喜（東京都老人医療センター内分泌科部長）

## 目 次

I 班員構成

II 総括研究報告

III 分担研究報告

IV 総合研究報告

# I 班員構成

## 班員構成

班長 井藤英喜(東京都老人医療センター内分泌科部長)  
班員 阿部隆三(太田西ノ内病院副病院長)  
森聖二郎(千葉大学医学部第2内科助手)  
石橋 俊(東京大学医学部第3内科助手)  
大庭建三(日本医科大学老人科助教授)  
河盛隆造(順天堂大学医学部内分泌・代謝科教授)  
吉川隆一(滋賀医科大学第3内科教授)  
梅田文夫(九州大学医学部第3内科助教授)  
伊藤千賀子(広島原対協健康管理センター所長)  
中野忠澄(東京都多摩老人医療センター内分泌科医長)

## Ⅱ 総括研究報告

# 老年者糖尿病の長期予後に関する研究

(QOLを中心に)

井藤英喜 (東京都老人医療センター内分泌科部長)

老年者糖尿病 1,187 例を登録し、前向き追跡調査を開始した。登録時および追跡 1.5 年の調査から家族からの支援、ADL、認知能力低下、血管合併症などが QOL の、また QOL, ADL, 認知機能低下が生命予後、入院の危険因子であることが明らかになった。老年者糖尿病では、血糖コントロールのみならず、QOL, ADL, 認知機能低下を予防することへの配慮が重要である。

## 【研究組織】

○井藤英喜(東京都老人医療センター内  
分泌科部長)

阿部隆三(太田西ノ内病院副病院長)

森聖二郎(千葉大学医学部第2内科助  
手)

石橋 俊(東京大学医学部第3内科助  
手)

大庭建三(日本医科大学老人科助教授)

河盛隆造(順天堂大学医学部内分泌・  
代謝科教授)

吉川隆一(滋賀医科大学第3内科教授)

梅田文夫(九州大学医学部第3内科助  
教授)

伊藤千賀子(広島原対協健康管理セン  
ター所長)

中野忠澄(東京都多摩老人医療センタ  
ー内分泌科医長)

## 【研究目的】

日本における疫学調査の結果をみると、日本には現在約350万人の老年者糖尿病が存在すると推定される。現状では老年者糖尿病であっても成人糖尿病と同じ基準、方法で治療

が行なわれている。しかし、本来、治療が妥当であるか否かは、その治療が長期予後やQOLに良好な結果をもたらしたかという視点から検討される必要がある。そこで本研究班では、老年者糖尿病の長期予後およびQOLとその規定因子について前向き追跡調査を共同研究した。同時に、班員は老年者糖尿病の予後とQOLに関する個別研究を行った。

## 【研究方法】

共同研究：平成8年度に登録した、65歳以上の老年者糖尿病1,187例の登録後1.5年目の生命予後、入院とその理由と登録時の年齢、性、血糖コントロール状態、糖尿病罹病期間、糖尿病家族歴、糖尿病治療法、糖尿病性細小血管、動脈硬化性血管障害の有無、QOL指標の高低、ADL指標の高低、家族あるいは他人からの支援の有無、収入、経済的余裕度などとの関係につき調査した。本年度施行した個別研究の方法については結果の項に記載することとした。

## 【研究結果】

(1) 共同研究について：生命予後についての検討では、登録した老年者糖尿病 1187

例のうち 30 例 (27%) が死亡した。主要な死因は悪性新生物 (30%)、心血管障害 (27%)、感染症 (27%) であった。さらに死亡の危険因子につき多変量解析をおこなったところ、男性、アルブミン低値、ADL 低下および一種の QOL 指標であるモラールの低下が死亡の独立した危険因子であった。また、入院の検討では、追跡期間中に 375 例 (34%) が入院した。入院回数は 1 回が 286 例 (26%)、2 回が 54 例 (5%)、3 回以上の頻回入院は 35 例 (3%) であった。入院の内訳は糖尿病コントロールによる入院が 23%、糖尿病合併症の発症進展による入院が 13%、他疾患による入院が 61% を占めた。少なくとも 1 回以上の入院の危険因子は高齢、長期糖尿病罹病期間、高血糖、糖尿病薬物治療、糖尿病合併症、ADL 低下、モラール低下、認知機能低下であった。また、3 回以上の頻回入院の原因は心疾患 (虚血性心疾患、心不全) と悪性新生物であり、これらの症例では、登録時の糖尿病合併症 (顕性腎症、虚血性心疾患) が高頻度であり、HDL 低値、アルブミン低値、クレアチニン高値およびモラール低下が顕著であった。

(2) 個別研究について: 井藤は老年者糖尿病において非常に強い動脈硬化の危険因子とされる小型低比重リポ蛋白が高血糖例で多くなることを明らかにした。また、河盛は老年者糖尿病においても高血糖が糖尿病性腎症の最大の危険因子であることを明らかにした。森は高血糖が中膜平滑筋細胞でのオステオポンチンの発現を亢進させ、増加したオステオポンチンが平滑筋細胞の血小板由来増殖因子に対する感受性を増加させることを明らかにした。阿部は老年者糖尿病においては、運動

療法の実施により薬物療法から離脱できる症例の多いことを明らかにした。中野は、老人ホームに居住している老年者糖尿病と在宅の糖尿病例の臨床像を比較検討から、糖尿病における食事管理の重要性を明らかにした。石橋は老年者糖尿病においては、肥満候補遺伝子の一つである  $\beta$  アドレナリン受容体 Trp64Arg 変異と肥満との間には有意な関係のないことを明らかにした。大庭は、老年者糖尿病のうち、肥満例や血糖コントロール不良例では食行動異常の著しいことを明らかにした。吉川は糖尿病性腎症の発症に及ぼす食事、運動療法の影響についての前向き追跡調査だが、2 年間の追跡では食事・運動療法が腎症の進展を予防するか否かは明らかでなかった。梅田は老年者糖尿病の無症候性心筋虚血例を 4.3 年間追跡したところ、対照に比較し、心事故発生率が極めて高値であることを明らかにした。伊藤は老年者糖尿病では運動不足による ADL 低下例の多いことを明らかにした。

#### 【考察】

老年者の糖尿病の治療のあり方については種々の論議があるが、多くの議論は確たるエビデンスに基づいたものではなく平行線におわることが多い。このような議論を実りあるものとするには、老年者糖尿病の長期予後や QOL と、それらの規定要因を明らかにすることが重要と考えられる。長期予後とその規定要因を明らかにする最も妥当な方法は前向き追跡調査である。しかし、老年者糖尿病の長期予後につき多施設で前向き追跡調査で検討した成績は世界的にみても皆無である。この事実はこのような研究の遂行の困難性を示しているともいえるが、我々はあえてこの課

題に取り組んだ。

昨年度は登録例を用いQOLとその規定要因に関する解析を行った。結果は、老年者糖尿病におけるQOLの構造は多層的であり、糖尿病合併症(細小血管症、動脈硬化性血管障害)のみならず、家族関係、ADL、年齢、性、認知機能などが複雑に関与することが明らかとなった。

また、本年度の追跡1.5年目の生命予後や入院およびそれらの危険因子の検討で、老年者糖尿病ではADL低下、認知機能低下あるいはQOL指標の低下は、死亡や入院の危険因子となることが明らかとなった。一方、老年者糖尿病においては、運動量が少なく、ADLの低下している例が多いことも明らかとなった。また、老年者糖尿病においても糖尿病合併症の発症は、QOL、ADL、生命予後を低下させ、かつ入院機会を多くする。したがって、老年者糖尿病においても糖尿病合併症(糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、虚血性心疾患、脳梗塞など)の原因となる高血糖、脂質代謝異常は是正すべきであることも明らかとなった。

個別研究でも、井藤、河盛、森らの研究により老年者糖尿病においても重要なことは良好な血糖コントロールを維持することであることが明らかとなった。また、阿部、中野、大庭あるいは伊藤の研究により、食事療法や運動療法といった生活習慣の是正が老年者では有用な糖尿病治療法となりうることが明らかとなった。さらに、梅田の研究により、無症候性心筋虚血例は予後不良の徴候であり、早期診断、早期治療が重要であることが明らかにされた。これらの結果を総合すると、老年者糖尿病の治療では、成人糖尿病と同じく

血糖コントロールをよくすることに努力するしつつ、QOL、ADL、認知機能などにも配慮した、全人的なケアが必要であることを示唆している。

**【結論】** 本研究班の最大の目標である、老年者糖尿病の長期生命予後とその規定要因を明らかにするための前向き追跡調査に対して目標症例を上回る症例登録がなされ、1.5年目の追跡調査が実施された。昨年度のQOLに関する調査結果もふくめ、老年者のQOL、生命予後、入院などに、ADL、認知機能など、通常の糖尿病診療では考慮されることのない要因が老年者糖尿病の診療では重要であることが明らかとなった。

生命予後やを改善し、入院を減少させる目的で、積極的に運動指導することが必要であると考えられた。今後、このような運動指導の効果を明らかにすることを目的とした介入試験の実施が望まれる。



### Ⅲ 分担研究報告

# HPLC 法を用いたリポ蛋白分析による高齢者糖尿病における大血管障害の危険因子および加齢・ADL とリポ蛋白亜分画との関連の検討

井藤 英喜（東京都老人医療センター内分泌科部長）

高齢者糖尿病を対象として、HPLC 法を用いたリポ蛋白分析により、リポ蛋白亜分画までをも含めた大血管障害の危険因子を検討した。さらに加齢および ADL がリポ蛋白亜分画にどのような影響を及ぼすかについても検討した。その結果、高齢者糖尿病における大血管障害の危険因子は性、虚血性心疾患および脳血管障害により異なっていることが明らかとなった。特に、男性では HDL-s 低値、女性では HDL-m 低値が虚血性心疾患と脳血管障害両者に関連し、男女で危険因子となる HDL 粒子サイズが異なっていた。女性では、LDL-m が、虚血性心疾患だけでなく脳血管障害とも関連していた。また、高齢糖尿病患者、特に女性において；加齢および ADL 低下が HDL の亜分画・組成に影響を及ぼすことが明らかとなった。

キーワード：糖尿病，脂質代謝異常，リポ蛋白，大血管障害，ADL，加齢

## A. 研究目的

糖尿病には高率に高脂血症が合併することは周知の事実であるが、糖尿病、特に高齢者における高脂血症の合併頻度や、高脂血症の代謝上の特性を明らかにした研究は本邦では乏しいのが現状であること、また、高齢者糖尿病患者の死因として、動脈硬化を背景とした虚血性心疾患、脳血管障害が依然高い位置を占めるが、これには糖代謝異常そのもののみならず、合併する脂質代謝異常が大きく寄与している可能性が高いと考えられることなどを背景として、我々は昨年度の研究報告において、高齢者糖尿病に合併した脂質代謝異常の頻度・特徴を HPLC 法によるリポ蛋白分析を用いて検討した。その報告内容を簡潔にまとめると次のようになる。(1)糖尿病では、

日本動脈硬化学会高脂血症診療ガイドラインに従うとすると、糖尿病患者全体の 70%程度が何らかの治療の対象となる脂質代謝以上を合併している。(2)糖尿病に合併する高脂血症では、高 TG 血症、低 HDL 血症が特徴的であった。(3)さらに LDL の粒子サイズまで検討すると、粒子サイズの小型化および多様化が明らかになった。この事は、動脈硬化惹起性が高いと言われる、small dense LDL や remnant-like particles の存在を示唆するものであり、糖尿病における動脈硬化性疾患の発症頻度の高さを説明するものと考えられた。

本年度は、昨年度行ったこのような基礎的検討の成果をふまえ、さらに臨床的事象との関連について研究を発展させることとした。

まず第一に高齢者糖尿病における大血管障害の危険因子を、LDL および HDL の亜分画の観点からより詳細に再検討した。第二に、リポ蛋白代謝に及ぼす加齢や ADL (運動) の影響に関しては種々の報告があるが、リポ蛋白の粒子サイズに基づいたリポ蛋白亜分画と加齢および ADL との関係に関する報告はこれまで極めて乏しかったといえる。そこで HPLC 法によるリポ蛋白亜分画に及ぼす加齢および ADL の影響をも検討した。

## B. 研究方法

### (1) 高齢者糖尿病におけるリポ蛋白分析による大血管障害リスクファクターの検討

対象は、東京都老人医療センター内分泌科外来通院中で高脂血症治療薬の投与を受けていない糖尿病患者 269 名 (73.7±6.9 才(男 108 名, 女 161 名)) であった。調査開始後、内分泌疾患、悪性腫瘍、慢性肝疾患、ネフローゼ症候群、慢性腎不全の合併が明らかとなった場合対象から除外した。患者の身長、体重を計測し、Body mass index (BMI) を算出した。また収縮期および拡張期血圧も測定した。患者背景を表 1 に示す。

対象者より、早朝空腹時の血液を採取し、リポ蛋白分画、血糖(FPG)、HbA1c を測定した。リポ蛋白分析は岡崎らにより開発された HPLC 法で行い各リポ蛋白分画のコレステロール(C)、トリグリセライド(TG)含量を、LDL および HDL については粒子サイズを計測するとともに、粒子サイズに基づきガウス近似法により l, m, n に亜分画し各分画の C 含量を求めた<sup>1)2)</sup>。各亜分画の粒子サイズ(単位 nm)の定義は次のとおりである: LDL-l; 29.4±0.20, LDL-m; 25.4±0.11, LDL-s; 21.9±0.18, HDL-l; 12.8±0.19, HDL-m; 11.0±0.09, HDL-s; 9.6±0.07。FPG は Autoanalyser 法, HbA1c は HPLC 法, アポ蛋白分画は免疫比濁法によりそれぞれ測定した。また、片岡らによる方法でアポ E 表現型を決定した<sup>3)</sup>。大血管障害の既往の有無については病歴、各種検査成績により判定した。

統計解析:  $\chi^2$  乗検定, 対応のない t 検定を用いた。さらに年齢, 収縮期および拡張期血圧, HbA1c, LDL-l, LDL-m, LDL-s, HDL-m, HDL-s, LDL-TG の 10 変量を用いて, ロジスティック回帰分析による多変量解析を行った。必要に応じ自然対数変換を行った。統計解析ソフトには, Stat View (SAS institute, inc.) を用いた。

### (2) 高齢者糖尿病におけるリポ蛋白分画と加齢・ADL との関連の検討

(1) の対象患者のサブグループとして、虚血性心疾患・症候性脳血管障害の既往のない糖尿病患者 186 名 (男 63 名, 女 123 名, 平均年齢 73.4±6.9 才) を対象とした。ADL は老研式活動能力指標で評価した。本サブグループの患者背景を表 2 に示した。

統計解析: 各因子の関連は Spearman の順位相関により検討した。リポ蛋白亜分画に対して、ADL と年齢のいずれが重要な関連因子であるかを明らかにするため、重回帰分析を用いた多変量解析を行った。統計解析ソフトには, Stat View (Abacus Concepts, inc.) を用いた。

## インフォームドコンセント

なお、本研究は当施設倫理委員会の承認を経た上で、対象者から書面による同意を得て行われた。

## C. 研究結果

### (1) 高齢者糖尿病におけるリポ蛋白分析による大血管障害リスクファクターの検討

対象者の脂質プロファイルを表 3 に示した。また男女別に大血管障害の既往の有無で比較した脂質プロファイルを表 4 および 5 に示した。得られた知見をまとめると次のようになる。

a) 虚血性心疾患(IHD)および脳血管障害(CVD)の罹患率に性差とアポ E 表現形による差を認めなかった。

b) 男性では、IHD 患者の HDL-s-C と HDL-m-C との両者が低値、年齢、拡張期血圧は高値を示した。

c) 男性の CVD 患者の HDL-s-C は低値、年齢は高値であった。

d) 女性では、IHD 患者の LDL-m-C, LDL-l-C, LDL-s-C, LDL-TG, HbA1c および収縮期血圧は、IHD のない患者と比較して有意または有意傾向で高値、HDL-m-C は有意に低値を示した。

e) 一方、女性の CVD 患者の LDL-m-C は、CVD のない患者と比較して有意に高値、HDL-m-C は低値傾向であった。

f) 多変量解析では、女性で LDL-m-C, HDL-m-C, HbA1c, 収縮期血圧が IHD の、男性で拡張期血圧が IHD の有意な独立した関連因子であった。また CVD については、女性で LDL-m-C が、男性では年齢が独立した関連因子であった。

## (2) 高齢者糖尿病におけるリポ蛋白分画と加齢・ADL との関連の検討

対象者の脂質プロファイルを表 6 に掲げた。解析結果は以下のとおりまとめられる。

a) 女性では HDL-s-C およびアポ AII が年齢と有意な負の相関関係、ADL とは有意な正の相関関係を示し、高齢で ADL が低下すると HDL-s-C およびアポ AII は低値を示した。

b) 男性では各脂質パラメーターと年齢との間に有意な相関関係を認めなかったが、LDL-m-C が ADL と有意な負の相関関係を示した。

c) 女性において、HDL-s-C あるいはアポ AII を従属変数、年齢および ADL を独立変数として重回帰分析を行った結果、HDL-s-C では加齢が、アポ AII では ADL 低下がより重要な低下要因であった。

## D. 考察

これまでに発表された数々の臨床研究の中で、LDL 粒子サイズの小型化と虚血性心疾患の関連について明らかにされてきた<sup>5)</sup>。しか

しながら今回の我々の検討で、small LDL に関しては、女性の虚血性心疾患既往群で高値傾向にあることが示されたのみであった。このことの理由は種々考えられる。まず、本研究は横断調査であるため、調査時点での脂質プロファイルが必ずしも大血管障害イベント発症時の状態を反映したものではないということである。また、昨年度我々が報告したとおり糖尿病状態では LDL 粒子サイズが小型化することが明らかであり、対象が糖尿病に限られたことにより統計的に有意差を検出にくかったのかもしれない。さらに男性の場合、喫煙や飲酒など他の動脈硬化関連因子の影響が強い可能性もある。加えて HMGCoA 還元酵素阻害剤やフィブレート系薬剤の投与で HPLC 法での各リポ蛋白亜分画に大きな変化が生ずることが明らかになっているため（未発表データ）、今回の解析では高脂血症治療薬の投与が行われている患者を除外したが、除外された患者はより重症の高脂血症あるいは動脈硬化惹起性の高い脂質プロファイルを有しているという考え方もできる。

多変量解析では、女性における虚血性心疾患で、LDL-m-C および HDL-m-C が独立した関連因子として示されたわけであるが、この結果の意義については今後の検討課題である。

一方脳血管障害に目を向けると、その発症と脂質代謝異常の関連についていくつかの研究報告があるもの<sup>6) 7)</sup>、虚血性心疾患における場合のように、確固とした危険因子として認知されているとは言いがたい。そこで我々は、各リポ蛋白の亜分画まで視点を広げ、両者の関連についてより詳細な検討を行う必要があると考えたわけである。単変量解析の結果に基づいたモデルによる多変量解析では、女性における脳血管障害で LDL-m-C が独立した関連因子として示された。本研究は、高齢者糖尿病を対象にして脳血管障害発症における LDL 亜分画の重要性を示唆した最初の報告といえる。今後本研究の対象患者の追跡調査を行う予定であり、その過程でリポ蛋白亜

分画の危険因子としての意義がより明確になっていくだろうと思われる。

高齢者糖尿病におけるリポ蛋白分画と加齢・ADLとの関連については、先行研究が乏しく新しいアプローチだと言える<sup>8)</sup>。先述の解析結果が、どのような臨床的意義を有するのかを今後詳細に検討する必要がある。おそらく、認知機能、栄養状態、運動量などと関連があると推測されるので、これらの因子を組み込んだ研究を計画中である。

#### E. 結論

高齢者糖尿病における大血管障害の危険因子は性、IHD および CVD により異なる事が明らかとなった。特に、男性では HDL-s 低値、女性では HDL-m 低値が IHD と CVD 両者と関連し、男女で危険因子となる HDL 粒子サイズが異なるという興味ある知見が得られた。女性では、LDL-m が、IHD だけでなく CVD とも関連することが明らかとなった。

高齢糖尿病患者、特に女性においては、加齢および ADL 低下が HDL の亜分画・組成に影響を及ぼすことが明らかとなった。

#### F. 参考文献

1. Okazaki M, et al. : Analysis of plasma lipoproteins by gel permeation chromatography, in Handbook of Lipoprotein Testing, AACC press, Washington DC, 531-548, 1997.
2. Okazaki M, et al. : Quantitative detection method of triglycerides in serum lipoproteins and serum-free glycerol by high-performance liquid chromatography. J Chromatogr B 709: 179-187, 1998.
3. 岡崎三代, 他: ガウス近似法 (HPLC) による LDL サブクラスの解析とその臨床的意義, 動脈硬化, 25: 4: 146, 1997.

4. Kataoka S, et al.: Simplified isoelectric focusing/immunoblotting determination of apolipoprotein E phenotype. Clin Chem 40(1): 11-13, 1994.
5. Campos H, et al.: Low density lipoprotein particle size and coronary artery disease. Arteriosclerosis Thromb 12 (2) :1887-195, 1992.
6. Boutron MC, et al.: Plasma lipoproteins in cortical infarction versus transient ischemic attacks: a case control study. J Neurol 240(3): 133-8, 1993.
7. Landray MJ, et al.: Association of atherogenic low-density lipoprotein subfractions with carotid atherosclerosis. QJM 91(5) : 345-51, 1998.
8. Walzl M: Effect of heparin-induced extracorporeal low-density lipoprotein precipitation and bezafibrate on hemorheology and clinical symptoms in cerebral multiinfarct disease. Haemostasis 23(4): 192-202, 1993.

#### G. 研究発表

##### 1. 論文

- ① H. Hotta, H. Ito, F. Kagitani, A. Sato  
Cilosrazol, a selective phosphodiesterase inhibitor, dilates retinal arteriole and increases retinal blood flow in rats, Eur J Pharmacol: 344:49-52, 1998
- ② 井藤英喜: 糖尿病眼合併症対策の努力—チーム医療の重要性—高齢者における対策、眼科紀要 49:100-104, 1998
- ③ 井藤英喜: 糖尿病 41:347-350, 糖尿病と虚血性心疾患—特徴とマネージメントの実際糖尿病 41:347-350, 1998
- ④ 荒木 厚、井藤英喜: 老年者糖尿病の病態特性糖尿病 41:781-784, 1998

- ⑤ 井藤英喜：高齢者糖尿病の治療にあたって考慮すべきこと、実験治療 No. 650:3-5, 1998
- ⑥ 井藤英喜：高齢者糖尿病の諸問題, 臨床と研究 75:87-91, 1998
- ⑦ 井藤英喜：高齢者の糖尿病治療ガイドラインについて内分泌・糖尿病科 5:571-577, 1998

## 2. 学会発表

- ① Hideki Ito:Symposium"Diabetes and Atherosclerosis",How should we control risk factors to prevent cardiovascular events in NIDDM?, The 1<sup>st</sup> Congress of the Asian-Pacific Society of Atherosclerosis and Vascular Disease, Taipei,Taiwann, Mar. 14-18, 1998
- ② 井藤英喜：糖尿病と脂質代謝、第1回脂質栄養シンポジウム「脂質栄養と成人病予防」、東京、1998, 1, 23
- ③ 井藤英喜：特殊な病態への対応—高齢者糖尿病、第32回糖尿病の進歩、仙台、1998, 2, 20-21
- ④ 井藤英喜：ランチョンセミナー“高齢者糖尿病の管理”、第40回日本老年医学会学術集会、福岡、1998, 6, 17-19

		全	男性	女性	<i>p</i>
数		269	108	161	
年齢	才	74±7	72±7	75±7	.0015
BMI	kg/m <sup>2</sup>	22.8±3.1	23.0±2.8	22.7±3.3	.4228
収縮期血圧	mmHg	137±17	138±17	136±18	.5322
拡張期血圧	mmHg	73±10	74±10	72±10	.3443
HbA1c	%	7.6±1.4	7.5±1.2	7.6±1.5	.1565
FPG	mg/dl	162±49	158±38	165±55	.0148
治療別人数内訳					
食事療法単独		87			
経口糖尿病薬		153			
インスリン		25			
経口薬・インスリン併用		4			
各アポE表現型の頻度					
E3/E3		206			
E2/E3		24			
E3/E4		29			
E3/E4		3			
E3/E4		1			
E3/E4		2			
E3/E4		3			
E3/E4		1			

*P*: 男性 vs. 女性

表1 患者背景

		全	男性	女性	<i>p</i>
数		186	63	123	
年齢	才	73±7	70±6	75±7	<.0001
BMI	kg/m <sup>2</sup>	22.7±3.2	23.1±2.9	22.5±3.4	.2912
収縮期血圧	mmHg	136±18	138±19	136±18	.5617
拡張期血圧	mmHg	74±11	75±11	73±11	.2785
HbA1c	%	7.5±1.4	7.5±1.2	7.6±1.5	.1565
FPG	mg/dl	159±45	158±38	165±55	.0148
ADL		12±2	12±2	11±2	.3649
治療別人数内訳					
食事療法単独		62			
経口糖尿病薬		106			
インスリン		15			
経口薬・インスリン併用		3			
各アポE表現型の頻度					
E3/E3		138			
E2/E3		20			
E3/E4		20			
E3/E4		1			
E3/E4		1			
E3/E4		2			
E3/E4		3			
E3/E4		1			

*P*: 男性 vs. 女性

表2 サブグループ患者背景

		全	男性	女性	P
TC	mg/dl	198±33	189±33	205±32	.0434
Total TG	mg/dl	114±60	113±60	111±60	.7966
VLDL-C	mg/dl	20±14	20±13	20±15	.8940
LDL-C	mg/dl	126±14	116±30	127±29	.0021
HDL-C	mg/dl	56±13	53±13	57±13	.0205
VLDL-TG	mg/dl	23±3	64±45	56±42	.1541
LDL-TG	mg/dl	74±7	34±13	38±17	.0269
HDL-TG	mg/dl	16±5	15±5	17±5	.0187
LDL size	nm	25.4±0.4	25.4±0.5	25.5±0.4	.1868
LDL-l-C	mg/dl	18±7	17±7	19±7	.0035
LDL-m-C	mg/dl	85±22	80±22	88±22	.0020
LDL-s-C	mg/dl	22±3	21±8	22±9	.4876
HDL size	nm	11.1±0.5	11.0±0.4	11.2±0.5	.0003
HDL-l-C	mg/dl	14±8	12±7	15±8	.0019
HDL-m-C	mg/dl	25±7	24±7	25±7	.0620
HDL-s-C	mg/dl	12±3	12±3	11±3	.0090
<b>Apolipoproteins</b>					
AI	mg/dl	131±19	129±20	133±18	.0448
AII	mg/dl	27±5	27±5	27±4	.8323
B	mg/dl	98±20	94±19	100±20	.0069
CII	mg/dl	4.4±2.0	4.1±1.9	4.5±2.0	.1565
CIII	mg/dl	9.2±2.5	9.4±2.6	9.1±2.4	.3444
E	mg/dl	5.5±1.7	4.9±1.3	5.9±1.8	<0.0001

P: 男性 vs. 女性

表3 脂質プロファイル男女比較



		IHD(-)	IHD(+)	<i>p</i> *	CVD(-)	CVD(+)	<i>p</i> **
n		89	19		78	30	
年齢	才	71±7	75±6	.0422	71±7	74±6	.0221
BMI	kg/m <sup>2</sup>	23.0±2.8	22.9±3.0	.8406	23.1±2.9	22.8±2.9	.6803
収縮期血圧	mmHg	138±19	134±13	.4040	136±19	139±16	.4556
拡張期血圧	mmHg	75±11	69±7	.0270	74±11	73±9	.5693
HbA1c	%	7.4±1.3	7.7±1.2	.3345	7.5±1.3	7.6±1.2	.7324
FPG	mg/dl	158±39	159±32	.9023	161±41	153±30	.3262
TC	mg/dl	191±34	181±28	.2417	187±31	193±38	.4587
Total TG	mg/dl	116±63	97±33	.1988	114±65	110±48	.7129
VLDL-C	mg/dl	21±14	17±10	.2117	20±14	20±12	.9456
LDL-C	mg/dl	117±23	117±30	.8703	114±28	119±34	.3897
HDL-C	mg/dl	55±14	48±9	.0454	53±13	53±15	.9996
VLDL-TG	mg/dl	67±48	50±25	.1495	65±49	63±38	.8492
LDL-TG	mg/dl	34±14	32±9	.5538	34±14	32±11	.3300
HDL-TG	mg/dl	15±6	15±4	.5113	15±6	15±5	.9932
LDL size	nm	25.4±0.5	25.5±0.4	.2639	25.3±0.4	25.5±0.6	.1051
LDL-l-C	mg/dl	17±7	17±6	.9950	16±7	18±7	.2391
LDL-m-C	mg/dl	79±23	82±17	.6176	78±21	82±25	.4191
LDL-s-C	mg/dl	22±8	19±8	.1870	22±8	21±10	.7518
HDL size	nm	11.0±0.5	11.0±0.3	.7913	11.0±0.4	11.1±0.5	.1282
HDL-l-C	mg/dl	13±8	11±3	.3374	12±7	14±9	.1169
HDL-m-C	mg/dl	24±7	20±6	.0345	24±7	23±7	.3409
HDL-s-C	mg/dl	12±3	11±2	.1777	13±3	11±3	.0525
<b>Apolipoproteins</b>							
AI	mg/dl	131±20	119±15	.0186	129±19	127±22	.5738
AII	mg/dl	27±5	25±4	.0441	27±5	26±5	.2243
B	mg/dl	94±19	94±17	.9467	93±18	94±21	.8139
CII	mg/dl	4.3±2.0	3.3±1.2	.0499	4.2±1.9	4.0±2.1	.5467
CIII	mg/dl	9.6±2.6	8.2±1.8	.0243	9.4±2.7	9.3±2.4	.8886
E	mg/dl	5.0±1.4	4.5±1.1	.1809	5.0±1.4	4.7±1.1	.4490

*P*\*: IHD(-) vs. IHD(+)

*P*\*\* : CVD(-) vs. CVD(+)

表4 大血管障害既往の有無による脂質プロファイル比較 (男性)

		IHD(-)	IHD(+)	<i>P</i> *	CVD(-)	CVD(+)	<i>P</i> **
n		140	21		137	24	
年齢		75±7	75±7	.6547	75±7	75±7	.6507
BMI	kg/m <sup>2</sup>	22.6±3.4	23.3±3.2	.3001	22.6±3.4	23.3±3.2	.3015
収縮期血圧	mmHg	135±17	143±15	.0507	136±17	138±16	.5114
拡張期血圧	mmHg	72±11	72±11	.7195	72±11	72±9	.9950
HbA1c	%	7.5±1.4	8.5±1.8	.0068	7.6±1.4	8.0±1.8	.1565
FPG	mg/dl	160±48	198±85	.0031	161±47	190±85	.0148
TC	mg/dl	203±31	216±33	.0779	203±32	217±25	.0434
Total TG	mg/dl	109±58	125±73	.2660	112±63	114±41	.8923
VLDL-C	mg/dl	20±14	24±18	.2680	21±16	21±10	.9617
LDL-C	mg/dl	125±28	141±30	.0171	125±30	142±22	.0073
HDL-C	mg/dl	58±13	51±11	.0242	57±14	54±10	.2835
VLDL-TG	mg/dl	55±41	63±50	.4444	57±44	56±29	.9615
LDL-TG	mg/dl	37±15	45±22	.0252	38±18	41±14	.5134
HDL-TG	mg/dl	17±6	16±5	.6118	17±6	17±5	.8518
LDL size	nm	25.5±0.4	25.5±0.4	.9355	25.5±0.4	25.5±0.5	.7069
LDL-l-C	mg/dl	19±7	21±9	.0829	19±7	21±8	.3094
LDL-m-C	mg/dl	87±21	97±21	.0375	87±21	100±20	.0065
LDL-s-C	mg/dl	22±9	25±8	.0838	22±9	23±8	.7653
HDL size	nm	11.2±0.5	11.1±0.5	.1396	11.2±0.5	11.2±0.5	.7208
HDL-l-C	mg/dl	15±8	13±7	.1676	16±8	14±8	.4871
HDL-m-C	mg/dl	26±7	22±6	.0083	25±7	23±5	.1526
HDL-s-C	mg/dl	11±3	11±3	.7940	11±3	11±3	.7209
<b>Apolipoproteins</b>							
AI	mg/dl	135±17	123±18	.0058	134±18	129±16	.2012
AII	mg/dl	27±4	24±4	.0067	27±4	26±4	.3694
B	mg/dl	100±19	110±22	.0192	100±20	109±17	.0310
CII	mg/dl	4.4±1.9	5.1±2.5	.1048	4.5±2.1	4.7±1.4	.7023
CIII	mg/dl	9.0±2.4	9.3±2.5	.5860	9.1±2.5	9.3±2.0	.7176
E	mg/dl	5.8±1.6	6.5±2.6	.0806	5.9±1.8	5.9±1.5	.9738

*P*\*: IHD(-) vs. IHD(+)

*P*\*\* : CVD(-) vs. CVD(+)

表5 大血管障害既往の有無による脂質プロファイル比較 (女性)

		全	男性	女性	<i>p</i>
TC	mg/dl	197±32	189±31	201±32	.0148
Total TG	mg/dl	112±63	117±70	109±60	.4392
VLDL-C	mg/dl	20±15	21±15	20±15	.6994
LDL-C	mg/dl	120±29	114±29	123±29	.0454
HDL-C	mg/dl	57±13	55±13	58±13	.0579
VLDL-TG	mg/dl	59±46	67±51	55±42	.1156
LDL-TG	mg/dl	36±15	35±15	36±16	.4078
HDL-TG	mg/dl	16±6	15±6	17±6	.0522
LDL size	nm	25.4±0.4	25.3±0.4	25.5±0.4	.0393
LDL-l-C	mg/dl	18±7	16±7	18±7	.0184
LDL-m-C	mg/dl	83±22	78±22	85±21	.0328
LDL-s-C	mg/dl	22±8	22±8	22±9	.8480
HDL size	nm	11.1±0.5	11.0±0.4	11.3±0.5	<.0001
HDL-l-C	mg/dl	15±8	12±7	15±8	.0009
HDL-m-C	mg/dl	26±7	25±7	26±7	.2712
HDL-s-C	mg/dl	12±3	13±3	11±3	.0011
Apolipoproteins					
AI	mg/dl	134±18	131±19	135±17	.1185
AII	mg/dl	27±5	27±5	27±4	.6198
B	mg/dl	97±19	94±19	98±19	.1581
CII	mg/dl	4.4±2.0	4.4±1.9	4.4±2.0	.9940
CIII	mg/dl	9.2±2.6	9.6±2.8	9.0±2.5	.1679
E	mg/dl	5.5±1.6	5.0±1.5	5.8±1.6	.0010

*P*: 男性 vs. 女性

表6 サブグループ男女別脂質プロファイル

# 入院中の治療薬使用量及び医療費 に対する運動療法の効果に関する研究

阿部隆三（太田西ノ内病院副院長・糖尿病センター長）

入院中運動療法を実施した患者の18%がインスリン注射から離脱し、36%が経口剤治療から離脱できた。また、インスリン注射の回数と量、経口剤の使用量も有意に減少した。この結果薬物療養に関わる医療費も減少した。運動療法非実施者ではこれらの変化は認められなかった。運動療法は患者のQOL向上と医療費の抑制に大きく寄与する事が明らかとなった。

キーワード：糖尿病、教育入院、運動療法、治療薬使用量、医療費、QOL

## A. 研究目的

運動はインスリン節約下に筋肉への糖取り込みを増加させる<sup>1)</sup>。また、インスリン抵抗性の解除や、インスリン感受性の改善が運動の継続によりもたらされることも良く知られている<sup>2)</sup>。血糖を正常化するために必要なインスリン量は、このような運動効果により、減少することが考えられる。運動による高インスリン血症の是正は、膵臓の疲弊を防止するとともに、付随する様々な疾患を予防する。また、すでに薬物療法を実施している患者では、血糖正常化に必要なインスリンや経口血糖降下剤などの使用量を減量できるであろう、インスリン注射や経口剤の服用からの解放は患者のQOL改善に大きく役立つ。また、使用薬剤の減量は医療費が高騰している現在において、患者個人及び社会全体にとって大きな経済的意義を持つ。本研究は糖尿病患者の治療薬使用量に対する運動療法の影響を検討し、糖尿病治療における運動療法の効果を明らかにすることを目的に実施した。

## B. 研究方法

対象は太田西ノ内病院に入院して3-4週間の運動療法を実施した40歳から69歳のインスリン非依存型糖尿病患者、男性45例(52.5±8.2歳)、女性38例(56.8±7.5歳)、計83例である(以下運動群)。比較のための対照は同時期に入院し、運動を実施しなかった患者のうち病型、性、年齢をマッチさせた男性50例(53.8±8.1歳)、女性28例(58.0±8.7歳)、計78例である(以下非運動群)。非運動群が運動を実施しなかった理由は、糖尿病性合併症の存在が約半数であり、その他循環器系疾患や整形外科的疾患の併発などによるものであった。入院時の臨床成績を表1に示す。運動群は非運動群と比較し罹病期間が短かったが、空腹時血糖、HbA1cなど血糖のコントロール状態には差を認めなかった。入院期間は男性の運動群で32.0日、非運動群では34.8日、女性の運動群は32.0日、非運動群では31.8日であり、それぞれ約1ヶ月程度と2群間に差を認めなかった。