

主治医が運動療法の指示を出した時点の薬剤使用量を運動群の入院時の値として、退院時の薬剤使用量と比較した。主治医が運動療法の指示を出したのは、メディカルチェックを終えた、入院約1週間後の時点であった。入院直後の血糖値は家庭と病院の摂取エネルギー量の違いにより、大きく変動することがある。入院生活が1週間を過ぎると、血糖のコントロールも比較的落ち着き、治療薬剤の使用状態も安定することが多い。また、新たに薬物療法を導入する際、ある程度の観察期間が必要とされる場合も多い。これらのことを考慮し、非運動群についても入院1週間後の使用量を入院時の値とした。運動療法はトレーナーの監視下のもとに実施した。運動療法の内容は、無酸素性作業閾値(AT)に相当する心拍数を強度の指標としたウォーキングや自転車運動を中心に、ストレッチング、レクリエーション的運動である。運動時間は1日50分から60分、週4日から6日の割合で実施した。

C. 研究結果

入院中の摂取エネルギー量は多少の変動があったものの両群間に有意な差を認めなかった。運動群の空腹時血糖は入院後の治療により、 $164.7 \pm 47.4 \text{ mg/dl}$ から $104.5 \pm 16.8 \text{ mg/dl}$ へと改善した($P < 0.001$)。非運動群の空腹時血糖も同様に、 $180.6 \pm 52.9 \text{ mg/dl}$ から $114.2 \pm 21.7 \text{ mg/dl}$ へ有意に($P < 0.001$)改善した。

また、HbA1cの値は運動群で $9.9 \pm 2.0\%$ から $7.9 \pm 1.4\%$ へ、非運動群では $9.3 \pm 2.2\%$ から $7.7 \pm 1.3\%$ へと入院時に比較し退院時には有意に($P < 0.001$)低下した。このように入院後の治療により、糖尿病のコントロールは両群とも同様に著明に改善した。運動群の男性35例、女性21例、計56例が入院時にインスリン注射

を実施していた。退院時には、56例中9例(16.1%)が食事療法単独治療に、1例(1.8%)が経口剤治療に移行し、計10例(17.9%)がインスリン治療から解放された。また、36例(64.3%)の患者はインスリンの注射回数を少なくすることができた。注射回数に変更の無かった症例は10例(17.9%)であったが、注射回数が増えた症例はいなかった。一方、非運動群ではインスリン治療から解放された患者はなく、注射回数が減少した症例は60例中28例(46.7%)で、半数が不変、注射回数が増えた症例も2例(3.3%)に認められた。1日のインスリン注射回数は運動群が入院時 2.6 ± 0.6 回、退院時は 1.5 ± 0.9 回であり、非運動群は入院時 2.7 ± 0.6 回、退院時は 2.2 ± 0.7 回であった。運動群のインスリン注射量は入院時 $17.3 \pm 11.8 \text{ U/Day}$ であったが、退院時には $10.3 \pm 10.0 \text{ U/Day}$ に有意に($P < 0.001$)減少した。しかし、非運動群では入院時 $20.6 \pm 11.1 \text{ U/Day}$ 、退院時には $18.3 \pm 11.9 \text{ U/Day}$ へと有意な変化を認めなかった。運動群で入院時に経口血糖降下剤を服用していた症例は27例であった。退院時には27例中7例(25.9%)が薬の服用から離脱することができた。また6例(22.2%)では経口剤使用量を減量、もしくはより作用の少ない薬剤へと変更できた。13例(48.1%)では使用量に変化を認めなかったが、服用量の増加したのはわずかに1例だった。経口剤からインスリン治療へ移行した症例は認められなかった。非運動群では経口剤治療から離脱できた症例は認められず、18例中6例(33.3%)では服用量が減少、5例(27.8%)では不変であった。しかし、服用量が増加した症例が3例(16.7%)、インスリン注射へ移行した症例が4例(22.2%)認められた。インスリン注射液に要する医療費は、非運動

群では入院時、退院時とも一人1日あたり120円と変化が見られなかった。これに対し、運動群では103円から65円へと有意に減少していた。経口剤使用者では、治療薬剤に関する費用に変化を認めなかった。

D. 考察

より良いコントロールを求めて、NIDDMでも積極的にインスリン治療が導入されるようになりつつある³⁾。この場合、IDDMとは異なり病態の変化によりインスリン注射から離脱できる場合もあり得る。離脱できないまでも、食事療法や運動療法の効果により、使用するインスリン量が減少することをよく経験する。経口血糖降下剤を服用している場合にも同様に、投与の中止や使用量の減量などが見られる。BARNARDらは3週間の食事療法、運動療法の実践で、インスリン治療者の39%、経口血糖降下剤使用者の71%が薬物治療から離脱できたと報告している⁴⁾。この研究では食事、運動いずれの効果が大きく寄与しているかについては、コントロールをおいていないため不明である。本研究では運動療法を実施したインスリン治療者の17.9%、経口剤使用者の25.9%が薬物治療から離脱できた。しかし、運動を実施しなかった群では離脱できた症例は認められなかった。また、運動群では薬物治療から離脱できないまでも、使用量が減少した症例が多く、増加した症例は経口剤の1例のみであった。これに対し、非運動群では使用薬剤が増加したり、経口剤から新たにインスリンを導入された症例も認められた。入院治療中であり、両群とも食事療法は同程度厳格に実施されている。このため、群間に生じた差は運動の影響によるものが大きいと考えられる。糖代謝に及ぼす運動療法の効果として、Yamanouchiらはインスリン感受性が改

善することをインスリンクランプ法により証明している⁵⁾。筋肉における糖の取り込みには、糖輸送担体、GLUT4が大きな働きをしている。GLUT4はインスリンの作用により細胞膜表面に現れ、糖を細胞内へと取り込む役目をしている。運動はインスリン作用とは異なった機構でGLUT4を細胞膜へと移動させ、糖の利用を促進させる⁶⁾。また、運動後数時間は筋や肝において、ブドウ糖の取り込みがインスリン非依存下に亢進している。さらに、運動の継続によりGLUT4の数が増加することも報告されている⁷⁾。これらの機序により、運動療法が糖代謝を正常化するために必要なインスリン量を減じ、症例によっては薬物療法から離脱することができたものと考えられる。運動群ではインスリンの注射回数も有意に減少した。ペン型インスリン注射器が導入され、患者の身体的、時間的負担は大幅に軽減された⁸⁾。しかし、それでもなおインスリン注射には煩雑な手順と痛みを伴う。インスリン注射からの解放や、回数の減少は多少なりとも患者の負担を軽減することになる。また、国民医療費は高騰を続け、中でも糖尿病に関する医療費の伸び率は際だっている⁹⁾。今回の研究から試算した経口剤治療者の薬剤費は運動群、非運動群とも変化が見られなかった。これは、薬剤により薬価が異なるためであり、運動群では薬剤の使用量は減少したものの、 α GIやトログリタゾンなど薬価の高い薬剤へ切り替が存在したことに起因する。しかしインスリン治療の症例では、運動実施者の薬剤料が月当たり1140円、年間で1万4千円程度節約できたことになる。インスリン治療から離脱できた症例では、指導管理料や注入器加算など月当たり1万2千円の医療費がさらに節減されることとなる。このように医療費

問題から見ても、運動による薬物使用量の減少の効果は、個人及び社会にとって意義のあることと考えられる。

E. 結論

本研究において、血糖コントロールを正常化するために必要なインスリンや経口血糖降下剤などの使用薬剤が運動療法実施者で有意に減少することが確認された。また、インスリン治療や経口剤の服用から離脱する症例も認めらるなど、糖尿病治療に対する運動療法の効果が確認された。運動療法は患者の身体的負担を軽減し、QOLを向上させるばかりでなく、医療費の面でも負担を軽減させ、本人及び社会全体にとって、経済的にも意義の大きいことが確認された。今後より長期にわたる影響について検討して行きたいと考えている。

F. 引用文献

- 1) Wasserman DH (1995) REGULATION OF GLUCOSE FLUXES DURING EXERCISE IN THE POSTABSORPTIVE STATE. Annu. Rev. Physiol 57:191-218
- 2) PERSEGHIN G, PRICE TB, PETERSEN KF, RODEN M, CLINE GW, GEROW K, ROTHMAN DL, SHULMAN GI(1996) INCREASED GLUCOSE TRANSPORT-PHOSPHORATION AND MUSCLE GLYCOGEN SYNTHESIS AFTER EXERCISE TRAINING IN INSULIN-RESISTANT SUBJECTS. The New England Journal of Medicine 335:1357-1362
- 3) 七里元亮(1996) 新しいインスリン療法. 糖尿病記録号1996:112-118
- 4) BARNARD RJ, JUNG T, INKELES SB(1994) Diet and Exercise in the Treatment of NIDDM. DIABETES CARE 17 1469-1472
- 5) YAMANOUCHI K, OZAWA N, SHINOZAKI T, SUZUKI Y, CHIKADA K, MAENO H, NISHIKAWA T, KATO K, ITH K, OSHIDA Y, SHIMIZU S, SATO U(1995) Daily Walking Combined With Diet Therapy Is a Useful Means for Obese NIDDM Patients Not Only to Reduce Body Weight But Also to Improve Insulin Sensitivity. DIABETES CARE 18:775-778
- 6) LEE A D, HANSEN P A, HOLLOSZY J O(1995) Wortmannin inhibits insulin-stimulated but not contraction-stimulated glucose transport activity in skeletal muscle. FEBS Letters 361:51-54
- 7) DELA F, PLOUG T, HANDBERG A, PETERSEN LN, LARSEN JJ, MIKINES KJ, GALBO H(1994) Physical Training Increases Muscle GLUT4 Protein and mRNA in Patients With NIDDM. DIABETES 43:862-865
- 8) 鈴木研一、後藤由夫(1995) ノボペンIIIを用いたインスリン治療の一検討. プラクティス 12:299-303
- 9) 大石まり子、柿原浩明(1996) 21世紀に向けての糖尿病の予防策 医療経済の面から. 糖尿病の療養指導96, 診断と治療社、東京、p19-24

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① 熱海真希子, 阿部隆三, 運動療法「食品交換表」を用いる指導者用解説のポイントとその応用. Medical Practice, 15-1: 64-66, 1998

- ② 星野武彦, 藤沼宏彰, 阿部隆三, 外来
でできる運動処方. JIM, 8-2:94-95,
1998
- ③ 星野武彦, 藤沼宏彰, 阿部隆三, 運動
療法. カントレピ[®]-16-5:82-86, 1998
- ④ 阿部隆三, 老年者糖尿病の運動療法.
実験治療, 650:22-26, 1998
- ⑤ 阿部隆三, 運動療法の効果と実際.
からだの科学201:76-79, 1998
- ⑥ 清野弘明, 刈田明代, 露加信子, 山崎
俊朗, 熱海真希子, 菊池宏明, 阿部隆
三, インスリン依存型糖尿病とSlowly
ProgressiveIDDM患者のGAD抗体価と
インスリン分泌能の関連. 糖尿病, 41-7:
501-506, 1998
- ⑦ 清野弘明, 刈田明代, 露加信子, 山崎
俊朗, 熱海真希子, 菊池宏明, 阿部隆
三, IL-8の増加を見た糖尿病外アトピー
シス. 糖尿病, 41-8:699-704, 1998
- ⑧ 藤沼宏彰, 阿部隆三, 運動処方の実際.
臨床スポーツ医学, 15-10:1121-1126, 1998
- ⑨ 清野弘明, 刈田明代, 露加信子, 山崎
俊朗, 熱海真希子, 菊池宏明, 阿部隆
三, 糖尿病外アトピーシス発症時、HbA1cと
フルクサミンが正常値であった旧姓発症イン
スリン依存型糖尿病の一例. 糖尿病,
41-11:1013-1016, 1998
- ⑩ 阿部隆三, 腎症と運動療法,
Complication, 3-2:119-125, 1998
2. 学会発表
- ① 渡辺裕哉, 清野弘明, 山崎俊朗, 熱海
真希子, 菊池宏明, 阿部隆三,
トログリタゾン(ノスカール)のインスリン抵抗性に及
ぼす影響. -ミニマムモデルを用いた解析-
第41回日本糖尿病学会総会, 1998
- ② 清野弘明, 渡辺裕哉, 山崎俊朗, 熱海
真希子, 菊池宏明, 阿部隆三,
内因性ZNF-rの糖尿病網膜症の進行に
及ぼす影響.
第41回日本糖尿病学会総会, 1998
- ③ 山崎俊朗, 渡辺裕哉, 熱海真希子, 菊
池宏明, 清野弘明, 阿部隆三,
糖尿病性マイクロangiopathyと総頸動脈の内
膜中膜複合体との関連性についての検
討.
- ④ 阿部隆三, 清野弘明, 渡辺裕哉, 斉藤
保, 山崎俊朗, 熱海真希子, 菊池宏明,
アルコールとボグリホースのクロスオーバー試験に
よる糖・脂質代謝の検討.
第41回日本糖尿病学会総会, 1998
- ⑤ 寺島由美子, 増子マキ子, 荒川啓子,
高岡アキ, 三瓶タミ子, 清野弘明,
阿部隆三, α GI服用患者における果物
摂取時間と血糖変動.
第41回日本糖尿病学会総会, 1998
- ⑥ 市川より子, 鈴木祐子, 宇野礼子,
清野弘明, 阿部隆三, IDDM患者の入浴
が血糖に及ぼす影響について-NIDDM
患者との比較検討-
第41回日本糖尿病学会総会, 1998
- ⑦ 山之内国男, 武田倬, 渥美義仁,
阿部隆三, 佐藤祐造, 七里元亮,
インスリン治療中のNIDDM患者における歩行
運動の血糖プロフィールに及ぼす影響
-食前食後実施の相違-
第41回日本糖尿病学会総会, 1998
- ⑧ 藤沼宏彰, 星野武彦, 平野里江,
渡辺裕哉, 熱海真希子, 山崎俊朗,
菊池宏明, 清野弘明, 阿部隆三,
糖尿病治療薬使用量に対する運動療法
の影響-入院患者を対象として-
第41回日本糖尿病学会総会, 1998

- ⑨ 三瓶弘美, 山本裕美子, 佐藤富子,
清野弘明, 阿部隆三,
糖尿病に合併した壊疽患者と細小血管
障害の関連—最近3年間、51例での検
討—第41回日本糖尿病学会総会, 1998
- ⑩ 朝倉俊成, 石川由佳, 安江尚子, 野崎
征支郎, 清野弘明, 阿部隆三,
外食時のインスリン自己注射に関する実態調
査. 第41回日本糖尿病学会総会, 1998
- ⑪ 安江尚子, 朝倉俊成, 野崎征支郎,
清野弘明, 阿部隆三, ペン型インスリン
30Gと31Gのアンケート調査による比較
検討. 第41回日本糖尿病学会総会, 1998
- ⑫ 佐藤雅子, 草野智美, 増子晶子, 渡辺
雅子, 清野弘明, 阿部隆三,
糖尿病外来の血糖自己測定の様況.
第41回日本糖尿病学会総会, 1998
- ⑬ 藤沼宏彰, 清野弘明, 阿部隆三,
外来患者に対する効果的な運動指導法
を求めて.
第41回日本糖尿病学会総会, 1998
- ⑭ 藤沼宏彰, 平野里江, 阿部隆三,
精神病患者に対する運動療法導入の試
み. 第53回日本体力医学会.
- ⑮ 星野武彦, 吉田忍, 平野里江,
藤沼宏彰, 清野弘明, 阿部隆三,
ゴルフ練習の糖尿病運動療法としての
効果—エネルギー消費を中心—
日本糖尿病学会第36回東北支部例会

老年者糖尿病における動脈硬化促進機序に関する研究 —オステオポンチン発現亢進と動脈硬化—

森聖二郎（千葉大学医学部第二内科助手）

培養ラット血管平滑筋細胞では、高グルコース環境下においてPKC依存性に、また一部はヘキソサミン経路を介してオステオポンチンの発現が転写レベルで亢進していた。糖尿病状態では、産生増加したオステオポンチンが平滑筋細胞に働きかけて、細胞遊走ならびにPDGF依存性の増殖活性を高めることにより、動脈硬化発症促進的に働いている可能性がある。

キーワード：糖尿病、血管平滑筋細胞、オステオポンチン

A. 研究目的

老年者糖尿病では糖尿病と加齢という二つの重大な動脈硬化危険因子が存在するため、動脈硬化性血管障害の罹患率が高く、それが患者の病態に多大な悪影響を及ぼしている。したがって、糖尿病の動脈硬化促進機序を解明することは、その合理的な是正方法の開発などを通じて、老年者糖尿病の生命予後ならびにQOLの改善に寄与するところ大であると考えられる。

我々は、糖尿病における動脈硬化発症促進機序を検討する際には、細胞外環境としての様々な代謝異常のみならず、細胞自体の反応性の変化をも考慮に入れる必要があると考え研究を進めてきた。そして、前年度までの研究により、糖尿病状態では動脈壁中膜平滑筋細胞によるフィブロネクチンの産生が増加しており、それがインテグリンレセプターを介して平滑筋細胞の血小板由来増殖因子（PDGF）受容体の発現を亢進させ増殖性を高めていることを明らかにした（1）。

本年度の研究では、骨代謝に関与するとともに動脈硬化発症にも深く関与していると考えられるオステオポンチン（OPN）を題材に、糖尿病における動脈硬化発症促進との関連性について検討を加えた。

B. 研究方法

1. 培養ラット大動脈中膜平滑筋細胞の調製

ラット大動脈からexplant法で採取した平滑筋細胞を、10%牛胎児血清を含むDMEMで培養した。細胞は5～7代目で使用した。

2. ウェスタンブロット法

血漿ならびに培養メディアウム中のOPN濃度の測定は、DES2ゲルに吸着させたOPNをSDS-PAGEで展開し、ニトロセルロース膜に転写した後、抗OPNモノクローナル抗体を用いたイムノブロット法にてOPNバンドを確認し、そのバンドの濃度をデンシトメトリー法で評価し定量化した。

3. OPN遺伝子のプロモーター活性の測定

ラットOPN遺伝子の5'-上流域を含む2.0 kbのDNA断片をルシフェラーゼ発現ベクター

pGL2 basicに組み込んだプラスミド（以下OPNプロモーター発現ベクターと略す）は、テキサス大学のWilliam T. Butler教授より供与された。この2.0 kb断片は、OPN遺伝子転写活性に重要な働きをするシス・エレメントであることはすでに確認されている（2）。Effectene Transfection Reagent (QIAGEN) を用いて、プラスミドを培養ラット平滑筋細胞に

一過性に導入した。細胞にプラスミドを導入した後、一昼夜細胞を培養し、翌日細胞をトリプシンで剥離した後実験用の培養フラスコに分注し、さらに一昼夜培養した後、種々の因子による刺激実験を行なった。細胞溶解液のルシフェラーゼ活性はルミノメーターを用いて測定した。

4. その他のアッセイ法

細胞中のOPN遺伝子転写産物の同定はノーザンブロット法、細胞のDNA合成能の評価は放射性thymidineの取り込みを測定することにより、また細胞遊走能の評価はボイデンチャンバー変法により行なった。その他の方法は、特にことわらないかぎり常法にて行なった。

C. 研究結果

1. 糖尿病状態における血漿OPN濃度の変化
ストレプトゾトシンによって糖尿病を惹起したラットを用いて、糖尿病状態における血漿OPN濃度の変化を検討した。図1に示すとおり、血漿OPN濃度は糖尿病ラットにおいて、

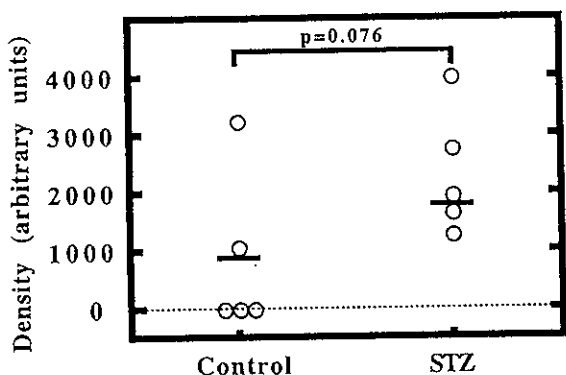


図1 ストレプトゾトシン (STZ) 惹起糖尿病ラットと対照 (Control) ラットにおける血漿OPN濃度の比較。

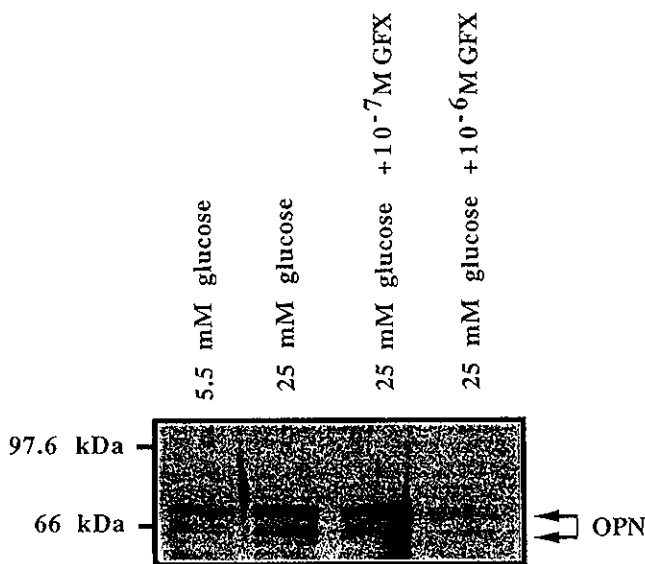


図2 培養ラット血管平滑筋細胞でのOPN産生に及ぼす高グルコースの影響とPKC阻害剤GF109203X (GFX) による高グルコース効果の抑制。

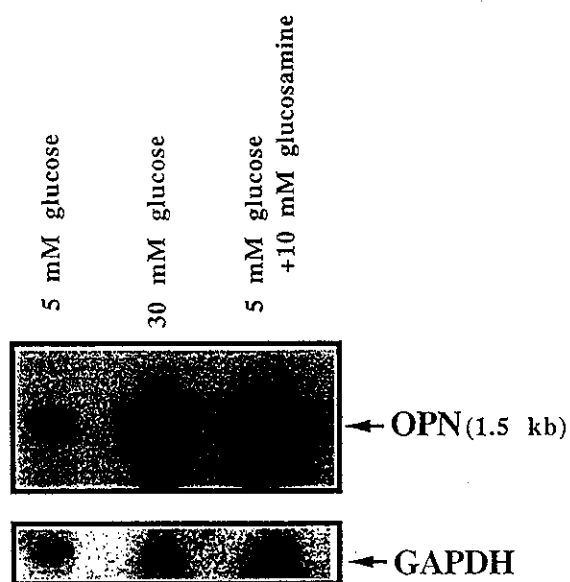


図3 培養ラット血管平滑筋細胞のOPN転写産物に及ぼす高グルコースならびにグルコサミンの影響。

統計学的には有意ではないものの高値の傾向を認めた。この結果は、糖尿病状態においてOPN代謝に何らかの変化が生じていることを示唆していたため、さらに培養細胞を用いて以下のような検討を加えた。

2. 培養ラット大動脈平滑筋細胞によるOPN産生に及ぼす高グルコースの影響

図2に示すとおり、培養メEDIUM中のグルコース濃度を増加させると、メEDIUM中に分泌されるOPN蛋白量が増加した。この増加は、protein kinase C (PKC) の特異的阻害剤であるGF109203Xにより濃度依存的に抑制された。以上の結果は、高グルコースがPKC経路を介して細胞のOPN産生を増加させていることを示している。

3. 高グルコースのOPN遺伝子転写活性に及ぼす影響

高グルコースのOPN遺伝子転写産物に及ぼ

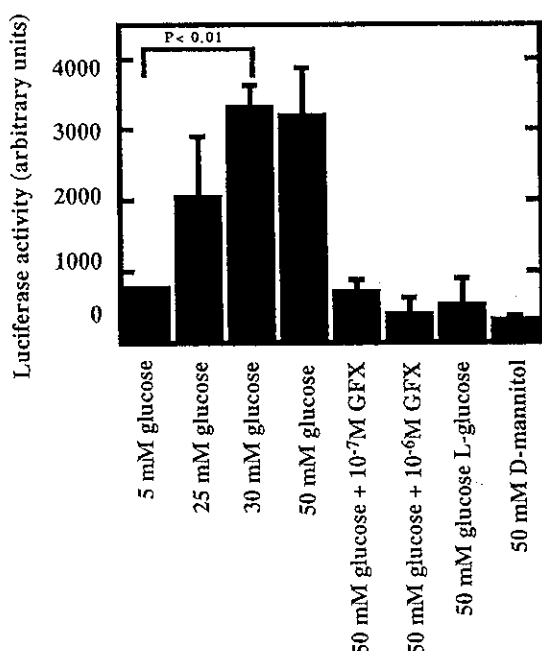


図4 OPN遺伝子転写活性に及ぼす高グルコースの影響とPKC阻害剤GF109203X (GFX) による高グルコース効果の抑制。

す影響をノーザンブロット法にて解析した。図3に示すとおり、培養メEDIUM中のグルコース濃度を増加させると、細胞中のOPNmRNAが増加した。また、培養メEDIUM中のグルコース濃度を一定にしてグルコサミンを加えても、細胞中のOPNmRNAが増加した。

OPN遺伝子の転写に及ぼすグルコースの影響をより詳細に検討するため、OPNプロモーター発現ベクターを培養細胞に導入して解析した。図4に示すとおり、グルコースは濃度依存的にOPN遺伝子のプロモーター活性を増加させた。この増加は、PKC阻害剤GF109203Xにより濃度依存的に抑制された。OPN遺伝子のプロモーター活性促進効果は、L-グルコースあるいはD-マニトールでは認められなかったことから、D-グルコースに特異的な現象であることが示された。

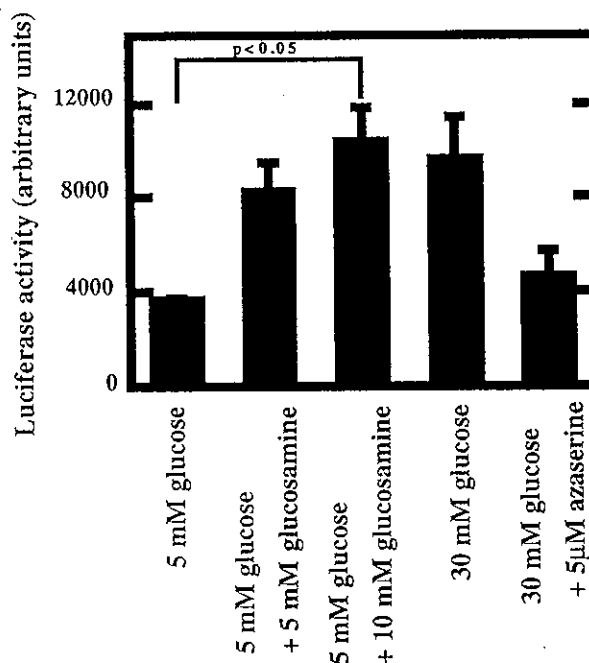


図5 OPN遺伝子転写活性に及ぼすグルコサミンの影響とazaserineによる高グルコース効果の抑制。

4. OPN遺伝子転写活性に及ぼすグルコサミンの影響

近年、高グルコースの細胞に対する作用を仲介する新しい経路としてヘキソサミン経路の存在が報告された(3)。グルコースは細胞内でフルクトース6リン酸を経てグルコサミン6リン酸に代謝され、これが種々の遺伝子の転写を介してグルコース効果を発揮するというものである。そこでグルコサミンの効果を検討すると、図5に示すとおり、濃度依存的にOPN遺伝子のプロモーター活性を増加させた。また、フルクトース6リン酸をグルコサミン6リン酸に変換する酵素 glutamine:fructose-6-phosphate amidotransferase の阻害剤である azaserine は、高グルコースによる OPN 遺伝子プロモーター活性の増加を抑制した。以上の結果は、高グルコースによる OPN 遺伝子転写活性の増加は、PKC 経路のみならずヘキソサミン経路をも介していることを示している。

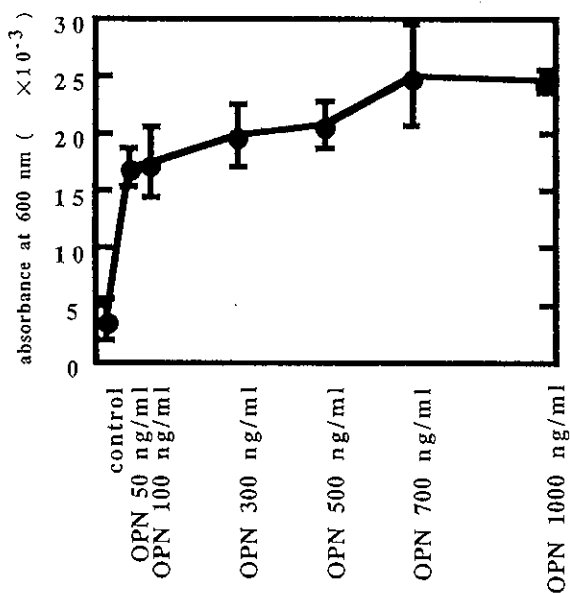


図6 OPNによる培養ラット血管平滑筋細胞の遊走刺激作用。

5. OPNの培養平滑筋細胞に対する直接作用
リコンビナントOPNを用いて、OPNの細胞に対する直接作用の検討を行なった。図6に示すとおり、OPNは培養ラット平滑筋細胞に対し遊走刺激作用を有することが明らかとなった。また図7に示すとおり、OPNは培養細胞に対し直接的にDNA合成を刺激する作用は無いが、PDGFのDNA合成刺激作用を増強する作用を有することが明らかとなった。

D. 考察

今回我々は、糖尿病ラットにおいて血漿 OPN が増加している事実を初めて発見した(図1)。さらに培養細胞を用いた検討により、高グルコースがPKC経路ならびにヘキソサミン経路を介して、血管平滑筋細胞のOPN遺伝子の転写活性を増加させることを発見した(図2~5、8)。さらに、OPNは平滑筋細胞の遊走を刺激すること、また直接的にはDNA合成を刺激しないがPDGFによるDNA合成刺激

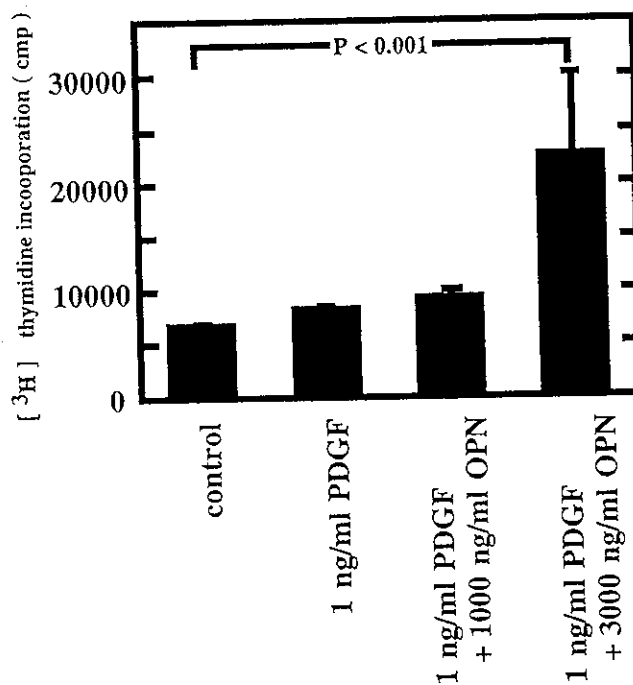


図7 PDGFによる培養ラット血管平滑筋細胞のDNA合成刺激作用に対するOPNによる増強効果。

作用を増強することを発見した(図6、7)。以上の結果から、糖尿病では血管平滑筋細胞でのOPNの産生が増加しており、それがオートクラインないしパラクライン的に平滑筋細胞に働きかけて、細胞の遊走活性ならびに増殖活性を亢進させ、このような機序により動脈硬化発症進展が促進している可能性があることが示唆された。

高血糖によるPKCの活性化が糖尿病の血管合併症の発症に重要であることは、以前より指摘されてきた(4)。高血糖状態では、解糖中間体のdiacylglycerolが増加し、これがPKCを活性化することにより種々の細胞応答が惹起される。我々の今回の結果、すなわちOPNが高血糖状態でPKC依存性に産生増加するという事実は、PKCが糖尿病血管合併症において重要な働きをしていることをさらに支持する結果といえる。一方、OPNはホルボールエステル刺激によってもPKC依存性に転写が増加することが報告されており(5)、PKC依存性のOPN転写促進という現象は、多くの細胞外刺激に対する共通のOPN反応経路である可能性がある。

一般的に、高グルコースによるPKCの活性化が認められるには、細胞を高グルコース環境下に置いた後3~5日間という時間を要することが知られている。しかし、今回我々の検討では、高グルコースのOPN転写に及ぼす影響は24時間以内に認められた。このため、PKC経路以外の関与も考えられたため、やはり高グルコースによって活性化されるヘキソ

サミン経路の関与についても検討した。そして、今回我々は、高グルコースによるOPN転写促進にPKC経路のみならずヘキソサミン経路も関与していることを発見した。この経路がその下流でどのような機序でOPNの転写を促進するかは今のところ明らかではない。やはりヘキソサミン経路で転写が促進する腫瘍壊死因子 α 遺伝子のプロモーター領域には約130塩基対のグルコサミン反応要素が同定されており、そこには転写因子Sp1の結合部位が3ヶ所存在する(6)。実際、OPN遺伝子のプロモーター領域にも1ヶ所Sp1結合部位が存在するため、今後その機能的意義を解析する必要があるものと思われる。

高グルコース以外にも糖尿病には様々な代謝異常が存在する。血管合併症との関連でも、例えば高インスリン血症、advanced glycation end productsの産生増加、血管壁フィブロネク

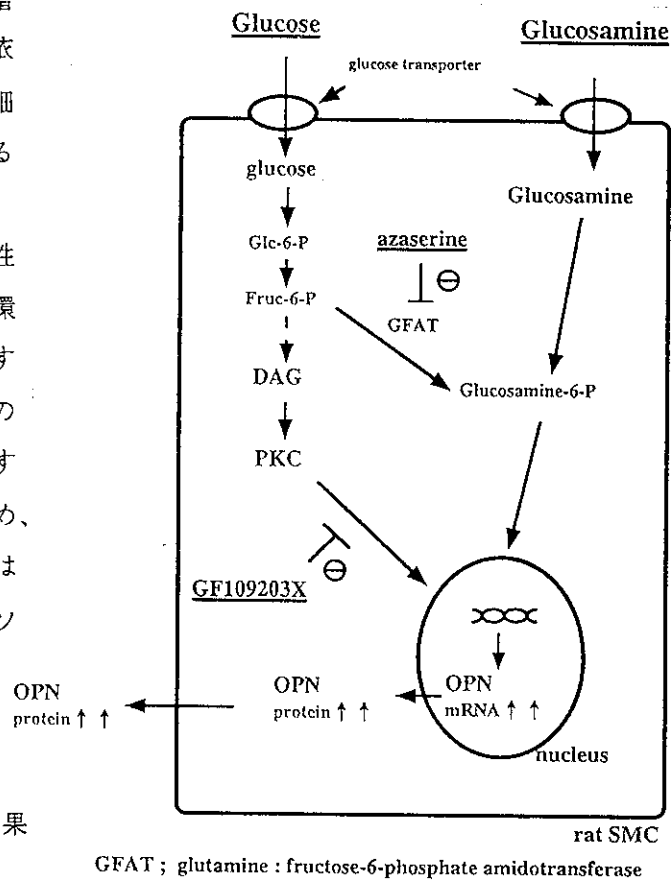


図8 高グルコースによるOPN転写促進効果の細胞内シグナル伝達メカニズムの模式図。

チン含量の増加などが指摘されている。今回結果は示さなかったが、我々も血管平滑筋細胞でのOPNの産生がインスリンやフィブロネクチン刺激によっても増加することを見出しており、糖尿病におけるOPN発現亢進機構は高グルコースのみで制御される単純なものではないことが示唆される。この点に関しては、今後さらに詳細な検討が必要と思われる。

E. 結論

老年者糖尿病の長期予後に大きく影響する動脈硬化性血管障害の発症促進機序を、糖尿病状態における血管平滑筋細胞の形質変換という観点から解析した結果、以下の結論が得られた。すなわち、糖尿病状態では血管平滑筋細胞におけるOPNの発現が亢進しており、このような環境下に存在する平滑筋細胞は細胞遊走能あるいはPDGFなどに対する増殖能が亢進している。そしてこのような平滑筋細胞の形質変化が、糖尿病状態において動脈硬化促進的に働いているものと考えられる。

F. 引用文献

- 1) Tamura K, Yokote K, Takemoto M, Matsumoto T, Ishisaki A, Funa K, Saito Y, Mori S: Fibronectin stimulates transcription of the platelet-derived growth factor β -receptor in cultured rat aortic smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 251: 677-680, 1998.
- 2) Ridall AL, Daane EL, Dickinson DP, Butler WT: Characterization of the rat osteopontin gene. *Ann N Y Acad Sci* 760: 59-66, 1995.
- 3) Marshall S, Bacote V, Traxinger RR: Discovery of a metabolic pathway mediating glucose-induced desensitization of the glucose transport system: role of hexosamine biosynthesis in the induction of insulin resistance. *J Biol Chem* 266: 4706-4712, 1991.
- 4) Lee TS, Saltsman KA, Ohashi H, King GL: Activation of protein kinase C by elevation of glucose concentration: proposal for a mechanism in the development of diabetic vascular complications. *Proc Natl Acad Sci USA* 86: 5141-5145, 1989.
- 5) Atkins KB, Simpson RU, Somerman MJ: Stimulation of osteopontin mRNA expression in HL-60 cells is independent of differentiation. *Arch Biochem Biophys* 343: 157-163, 1997.
- 6) McClain DA, Paterson AJ, Roos MD, Wei X, Kudlow JE: Glucose and glucosamine regulate growth factor gene expression in vascular smooth muscle cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 8150-8154, 1992.

高齢者糖尿病と肥満

石橋 俊 (東京大学糖尿病・代謝内科助手)

肥満は 2 型糖尿病発症の重要なリスクであり、高齢者においてもその QOL を含めた予後規定因子と考えられる。本研究では高齢者糖尿病患者において、近年注目されている遺伝的因子である $\beta 3$ アドレナリン受容体の遺伝的多型と血中レプチン濃度の影響を調べた。Trp64Arg 変異は肥満や糖尿病の遺伝性素因としてよりも高血圧の素因である可能性が示唆された。

キーワード：糖尿病、肥満、アドレナリン、レプチン

A. 研究目的

現代社会においては、エネルギーの過剰摂取と運動不足の結果、肥満者の割合が増加し、糖尿病発症年齢の若齢化と糖尿病有病率の未曾有の増加に繋がっていると考えられている。更に、高齢者糖尿病患者で特に問題となる血管合併症のうち、動脈硬化症としての大血管症は、肥満を直接の危険因子として持つばかりでなく、肥満の影響下にある高脂血症や高血圧を増悪させ、高齢者糖尿病患者の QOL に悪影響を与えていることが推測される。そこで、本研究では、肥満の遺伝的素因の候補遺伝子である $\beta 3$ アドレナリン受容体変異(1-3)の影響を検討した。

B. 対象・方法

一般検診の受診者 (グループ 1) 外来に通院中の患者 (グループ 2) を対象とした。耐糖能は、空腹時血糖と HbA1c を指標に調べた。肥満は

BMI と臍高での躯幹横断面 CT 検査を行い、内臓脂肪(V)と皮下脂肪(S)の面積を算出した。末梢白血球から抽出したゲノム DNA をテンプレートにして、PCR-RFLP 法によって Trp64Arg 変異を調べた。血中レプチン濃度は RIA により測定した。

C. 研究結果

BMI 層別にした各 Trp64Arg 変異遺伝型毎の度数分布を図 1 に示した。Trp64Arg 変異における正常型、ヘテロ接合体、ホモ接合体は、すべての BMI 層において均一に分布し、Trp64Arg 変異遺伝型と肥満との関係は認められなかった。各遺伝型間で、BMI の平均値を比較しても、差は認められなかった。2 群をまとめて集計しても、BMI の平均値の差は認められなかった (表 1)。一方、血圧については、男性において、ホモ接合体における収縮期血圧が有意に高いという結果が得られた。

グループ1における糖尿病の割合は、野生型 4.9%、ヘテロ 6.9%、ホモ 3.9%であり、群間に有意差なく、むしろホモにおける頻度が低かった。グループ2には 216 人 (58%) の糖尿病患者が含まれているが、Trp64Arg 変異の頻度 18.1%は、糖尿病患者の頻度が 5%内外であるグループ1の 18.6%と驚く程近似した値であった。女性のレプチン濃度は男性のそれより有意に高値であり、男女別々に解析しても BMI とレプチン濃度との間には正の相関関係が認められた。一方、V/S 比とレプチン濃度との間には有意な相関関係は認められなかった。

E. 考察

肥満は糖尿病やその合併症の重要な規定因子であるが、その遺伝的背景は不明である。われわれは、候補遺伝子のひとつである $\beta 3$ アドレナリン受容体の Trp64Arg 変異に注目して検討した。 $\beta 3$ アドレナリン受容体は白色脂肪細胞(WAT)や褐色脂肪細胞(BAT)に豊富に発現し、アドレナリン作動性の脂肪分解や熱産生を仲介する受容体として重要と考えられている。従って、 $\beta 3$ アドレナリン受容体の機能不全は肥満発症の遺伝的素地となりうると考えられる。事実、 $\beta 3$ アドレナリン受容体のノックアウトマウスは軽度の肥満を呈する(4)。

Shuldiner らによる報告以来(1-3)、肥満や糖尿病との関連を示した報告がなされた。われわれもそのような知見に立脚して、糖尿病やその合併

症との関係を想定して本研究を行った。予想に反し、Trp64Arg 変異と BMI を指標にした肥満との関係は得られなかった。従来のだどの報告は、ヘテロ接合体と野生型の比較であり、ホモ接合体症例を多数集めて解析した報告はない。その意味でも、本研究対象は計 67 例のホモ接合体症例が含まれており、ホモ接合体の病態を知るうえでも貴重である。肥満、あるいは糖尿病の早期発症、インスリン抵抗性との相関が指摘されてきたが、われわれの解析においては、ヘテロ接合体のみならずホモ接合体においても、同様な相関は検出されなかった。

即ち、Trp64Arg 変異は肥満や糖尿病の遺伝的素因としては重要とは考えられなかった。同様の変異受容体と野生型受容体を CHO 細胞に発現させて、アドレナリンの作用を比較した実験においても、刺激に対する反応性に薬理的差異は検出できなかったとする成績や(5)、Trp64Arg 変異の部位は、G タンパクとの結合部位とは異なることや、ヒト以外の種ではむしろ Trp64Arg 変異が野生型であるなどの報告があり、われわれの結果と一致する(6)。

本研究で明らかになった知見のひとつに、血圧との相関がある。即ち、Trp64Arg 変異ホモ接合体男性例において、収縮期血圧の増加が観察されている。血圧とヘテロ接合体との関係を指摘する他の臨床研究の報告もあり、その機序は不明であるが、

Trp64Arg 変異はむしろ高血圧の遺伝的素因として重要かもしれない。

内臓脂肪やレプチン濃度などの指標を利用して、高齢者糖尿病における肥満の特徴抽出を試みた。若齢者や非糖尿病患者と比較して、際立った特徴は観察されなかった。更に、 $\beta 3$ アドレナリン受容体 Trp64Arg 変異とレプチン濃度との関係も見い出されなかった。

F. 結論

Trp64Arg 変異は肥満や糖尿病の遺伝的素因としてよりも高血圧の素因である可能性が示唆された。

G. 引用文献

1. Clement K, Vaisse C, Manning BSJ, Basdevant A, Guy-Grand B, Ruiz J, Silver KD, Shuldiner AR, Froguel P, Strosberg AD. Genetic variation in the $\beta 3$ -adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity. *N. Engl. J. Med.* 1995;333:52-54.
2. Widen E, Lehto M, Kanninen T, Walston J, Shuldiner AR, Groop LC. Association of a polymorphism in the $\beta 3$ -adrenergic receptor gene with features of the insulin resistance syndrome in Finns. *N. Engl. J. Med.* 1995;333:348-351.
3. Walston J, Silver K, Bogardus C, Knowler WC, Celi FS, Austin S, Manning B, Strosberg D, Stern MP, Raben N, Sorkin JD, Roth J,

Shuldiner AR. Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the $\beta 3$ -adrenergic-receptor gene. *N. Engl. J. Med.* 1995;333:343-347.

4. Suslic VS, Rederich RC, Lawitts J, Tozzo E, Kahn BB, Harper M-E, Himms-Hagen J, Flier JS, Lowell BB. Targeted disruption of the $\beta 3$ -adrenergic receptor gene. *J. Biol. Chem.* 1995;270:29483-29492.
5. Candore MR, Deng L, Toba LM, Kelly LJ, Cascieri MA, Strader CD. Pharmacological characterization of a recently described human $\beta 3$ -adrenergic receptor mutant. *Endocrinology* 1996;137:2638-2641.
6. Gagnon J, Mauriege P, Roy S, Sjoström D, Changnon YC, Dinne FT, Oppert J-M, Perusse L, Sjoström L, Bouchard C. The trp68Arg mutation in the $\beta 3$ adrenergic receptor gene has no effects on obesity phenotypes in Quebec family study and Swedish obese subjects cohorts. *J. Clin. Invest.* 1996;98:2086-2093.

H. 研究発表

1. Sun L, Ishibashi S, Osuga J-I, Harada K, Ohashi K, Gotoda T, Fukuo Y, Yazaki Y, Yamada N. Clinical features associated with the homozygous Trp64Arg mutation of the $\beta 3$ -adrenergic receptor. No evidence for its association with obesity in Japanese. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998;18:941-946.

2. Murakami K, Ishibashi S, Yoshida Y, Yamada N, Akanuma Y. Lipoprotein(a) as a coronary risk factor in Japanese patients with type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Relation with apolipoprotein(a) phenotype. *Diabetologia* 1998;41:1397-1399.
3. Osuga J-I, Yonemoto M, Yamada N, Shimano H, Yagyu H, Ohashi K, Harada K, Kamei T, Yazaki Y, Ishibashi S. Cholesterol lowering in low density lipoprotein receptor knockout mice overexpressing apolipoprotein E. *J. Clin. Invest.* 1998;102:386-394.

図1 β3 アドレナリン受容体 Trp64Arg 変異のアリル頻度:

ホモ (黒)、ヘテロ (斜線)、野生型 (白)。

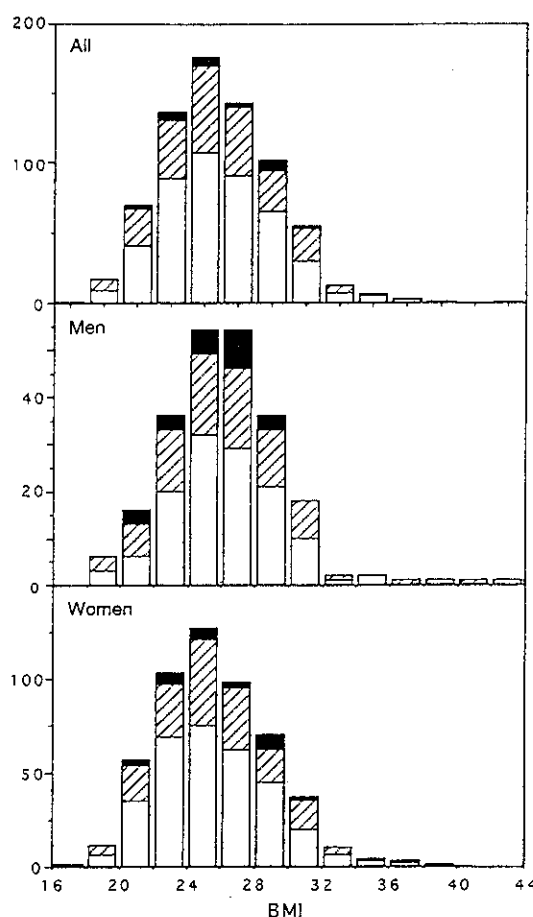


表1 各遺伝型における年齢、BMI、血圧

	Men				Women			
	Arg/Arg	Trp/Arg	Trp/Trp	P	Arg/Arg	Trp/Arg	Trp/Trp	P
Group 1, n	22	77	125		29	169	324	
Age, y	63.6±12.6	63.2±12.2	60.0±11.3	0.11	60.8±11.8	61.5±10.6	61.4±11.4	0.96
BMI, kg/(m) ²	23.4±2.7	23.8±3.2	24.4±3.4	0.28	24.1±3.4	23.7±3.5	23.6±3.4	0.75
SBP, mm Hg	149±23	142±19	141±19	0.16	137±18	139±20	139±20	0.91
DBP, mm Hg	83±12	82±11	83±11	0.99	78±9	80±11	80±11	0.49
Group 2, n	8	49	121		8	54	127	
Age, y	58.5±11.1	55.5±12.5	56.0±12.3	0.82	63.1±7.6	60.9±10.5	61.1±9.2	0.82
BMI, kg/(m) ²	23.0±2.5	23.7±3.8	23.1±2.7	0.63	23.0±3.5	23.0±3.1	22.6±3.0	0.96
SBP, mm Hg	131±22	123±17	122±14	0.31	126±16	128±19	124±16	0.24
DBP, mm Hg	83±4	76±13	76±9	0.17	77±7	79±10	75±7	0.05

Data are mean±SD, analyzed by ANOVA.

老年糖尿病患者の肥満と食行動異常 — 「食行動質問表」による検討 —

大庭建三（日本医科大学老人科助教授）

老年糖尿病患者の肥満と食行動異常との関連を食行動質問表（大分大学第一内科）により検討した。肥満の解消できない患者は代理摂食や空腹感・食動機、満腹感覚の異常といった食行動の歪みが高度であり、これらは非糖尿病の肥満者の特徴と大きな差異はなかった。また、血糖コントロールが不良な症例は良好な症例に比して空腹感・食動機、食べ方、食事内容およびリズム異常に対する食行動異常が強い傾向がみられた。

キーワード：老年者，糖尿病，肥満，食行動異常

A. 研究目的

糖尿病患者における肥満の解消は、血糖コントロールを改善する上には極めて重要な要因である¹⁾。さらに、肥満者には高血圧症、高脂血症、高尿酸血症などの動脈硬化促進の危険因子を多く合併することから²⁾、糖尿病患者にみられる各種合併疾患の進展予防の面からも肥満の是正は重要である。しかしながら、肥満の解消には食事療法が基本であり、この治療の実行が老年者にとって大きな負担となることも事実である³⁾。老年期のQOLを高く維持する上にも、より効率の高い肥満の解消法の模索は重要な課題である。本研究では、老年糖尿病患者の肥満と食行動異常との関連を食行動質問表により検討し、肥満を解消できない症例の食行動の歪みを明らかにし、その対策に資することを目的とした。

B. 研究方式

対象は60歳以上の当科外来通院中のインスリン非依存型糖尿病(NIDDM)患者74例(男

47例, 女27例)および非糖尿病患者89例(男28例, 女61例), 計163例である。対象からは各種疾患および血糖コントロール不良により体重減少を来した可能性が高い症例は除外した。

患者の食行動を大分大学第一内科により開発された「食行動質問表」(表1)^{4,5)}により聞き取り調査を行なった。BMI 26 kg/m²以上を肥満、それ未満を非肥満とした。対象を既往に肥満がなく現在も非肥満である群(NN群)、既往に肥満があるが現在は非肥満である群(ON群)および既往に肥満があり現在も肥満である群(OO群)の3群に分類した。また、糖尿病の合併の有無により糖尿病群および非糖尿病群の2群に分類した。血糖コントロールは調査時点の空腹時のHbA_{1c}が7.5%未満を良好、7.5%以上を不良の2群に分類した。

食行動異常は体質に関する認識(表1における1,2,4の3項目)、空腹感・食動機(40,41,44の3項目)、代理摂食(16,31,32,34,35,37の6

項目)、満腹感(14,15,38,39の4項目)、食べ方(7,8,9の3項目)、食事内容(24,25,26,27,33の5項目)およびリズム異常(11,12,28,29,48の5項目)の7領域に分類した。各項目について、そんなことはない(1点)、時々そういうことがある(2点)、そういう傾向がある(3点)、全くその通り(4点)の4段階に評価し、各領域別に総得点を求め比較した。

統計は、平均値の差の検定は2群間の場合はStudent t-test, 3群以上の場合是一元配置分散分析を用い、群間比較はScheffeの方法によった。比率の検討は χ^2 検定によった。平均値はMean \pm SDにて示した。

C. 研究結果

表2に対象の背景因子を示した。糖尿病群、非糖尿病群のいずれも、NN群、ON群およびOO群の3群間に男女比および平均年齢に差はなく、また高血圧症、高コレステロール血症および高中性脂肪血症の合併頻度にも差はなかった。

現在の体重は糖尿病群、非糖尿病群のいずれもNN群、ON群、OO群の順に有意に高値となった(いずれも $P<0.001$)。既往最大体重は糖尿病群、非糖尿病群のいずれもNN群、ON群、OO群の順に有意に高値となった(いずれも $P<0.001$)。

糖尿病群の平均罹病年数および平均HbA_{1c}値はNN群、ON群、OO群の3群間に有意差はなかった。

非糖尿病群と糖尿病群について、食行動異常に関する各領域別の平均得点を、NN群、ON群、OO群の3群間で比較検討した。

肥満体質に関する認識は非糖尿病群、糖尿病群のいずれもNN群、ON群、OO群の順に有意に高くなった(いずれも $P<0.001$) (図1)。

空腹感・食動機の異常に対する認識度は、非

糖尿病群では3群間に差はなかったが、糖尿病群においては有意差を認め($P<0.01$)、ON群およびOO群はNN群に比し高度であった(図2)。

代理摂食の異常に対する認識度は、非糖尿病群、糖尿病群のいずれもNN群、ON群、OO群の順に高値となる傾向を認めた(いずれも $P=0.10$) (図3)。

満腹感の異常に対する認識度は、非糖尿病群、糖尿病群のいずれもON群およびOO群がNN群に比し高値となる傾向を認めた(それぞれ $P=0.06$, $P=0.09$) (図4)。

食べ方、食事内容の異常およびリズム異常に対する認識度は、非糖尿病群、糖尿病群のいずれもNN、ON、OOの各群間に有意差はなかった。

7領域の食行動異常に対する認識度の総得点は、非糖尿病群、糖尿病群のいずれもNN群、ON群、OO群の順に高値となった(いずれも $P<0.01$) (図5)。

NN群、ON群およびOO群のそれぞれの群において、非糖尿病群と糖尿病群の平均得点を比較しても、全ての項目において両群間に差はなかった。

糖尿病群について血糖コントロール良好群と不良群を比較検討した。

肥満体質に関する認識度はNN群、ON群、OO群のいずれの群においても良好群と不良群の間に差はなかった。

空腹感・食動機の異常に対する認識度は、NN群とON群では差がなかったが、OO群では不良群が良好群に比し高値の傾向を認めた($P=0.08$)。 (図6)。

代理摂食およびの満腹感の異常に対する認識度は、NN群、ON群、OO群のいずれの群においても良好群と不良群の間に差はなかった。

食べ方の異常に対する認識度は、NN群と

ON 群では差がなかったが、OO 群では不良群が良好群に比し有意に高値であった ($P<0.05$)。(図 7)。

食事内容の異常に対する認識度は、NN 群、ON 群、OO 群のいずれの群においても良好群と不良群の間に差はなかった。

食事のリズム異常に対する認識度および 7 領域の食行動異常に対する認識度の総得点は、NN 群と ON 群では差がなかったが、OO 群では不良群が良好群に比し高値の傾向を認めた (各々 $P=0.07$, $P=0.06$) (図 8, 9)。

D. 考察

糖尿病の治療は食事療法と運動療法を行い、それでも十分な血糖コントロールが得られない時には薬物療法を導入するのが治療の原則である。この際、肥満のあるものこれを解消する努力を行うことは必須である。しかし、肥満の解消には多くの困難なこともない、その管理に苦勞することは、老若を問わない。そして、老年糖尿病患者の食事療法の負担感の増大が、老年者の QOL を低下させることは荒木ら³⁾の調査によっても明らかにされている。

肥満症患者の食行動は大脳皮質連合野が司る認知能の障害であり、臨床的には食行動の“ずれ”と“くせ”と表現される⁴⁾。この肥満症の治療を難航させる原因である食行動の異常、その背後に潜む認知のゆがみを明らかにして、この行動パターンを改善することが治療上重要と考えられている。しかし、糖尿病患者、特に老年者におけるこの問題を検討した成績はいまだ少ない。

本検討で用いた、大分大学第一内科による「食行動質問表」は、自己の体質に関する認識、空腹感の程度、代理摂食、満腹感覚、食べ方、食事内容、リズムに類別され、これらに対する偏異の程度を患者がどの程度自覚し

ているかを自己評価したものである⁴⁾。従って、得られた得点が必ずしも実際の食行動をそのまま反映しているとはいえないが、その患者の食事に関する“ずれ”と“くせ”を抽出するチェックリストとして用い、対象の肥満指向型行動を把握するのに有用な方法と考えられる。

本検討では、過去にも現在も明らかな肥満のなかったものと、既往に肥満があったが、現在は非肥満であるものおよび既往に肥満があり現在もそれが解消していない群の 3 群について比較した。老年糖尿病患者で肥満の解消できない患者や過去に肥満のあった症例は、肥満体質であることはより強く認識していることが明かであった。また、空腹感・食動機、代理摂食および満腹感覚の異常に関する得点が高値であり、これらの食行動の歪みが高度であることが推定された。一方、食べ方や、食事内容やリズム異常に関しては非肥満群と比較しても明らかな差はなかった。この要因は今回の検討では不明である。本症例のほとんどが、何らかの糖尿病教育を受けていることが影響しているのか、それともこれは老年者にみられる特徴であるのかなど、若年者との比較や新規糖尿病患者などを対象とした今後の検討が必要と考えられる。

以上の結果は、老年者では早食いなどの食べ方の異常、油っこいものや菓子類を過食するというような食事内容の偏りや夜食、間食といったリズム異常の改善よりも、必要以上に食料品を購入したり、頼んだりしてしまう空腹感・食動機の異常、ストレスの解消手段として行なわれるような空腹感とは無関係な食事や間食といった代理摂食、おなかを一杯にしないと気が済まないなどの満腹感覚の異常といった食行動のくせやずれを修正していくことが、老年糖尿病患者の対策として重要であることを明らかにしている。

以上の老年糖尿病患者における特徴は、非糖尿病の症例の特徴と大きな差異はなかった。吉松ら⁴⁾も、肥満糖尿病患者にみられる食行動の問題点は、糖尿病のない肥満症患者と基本的には同一とみなされると報告している。しかしながら、今回の検討で血糖コントロールの良否で検討してみると、現在も肥満のとれない症例の中で、血糖コントロールの不良な人は、血糖コントロールの良好な人よりも空腹感・食動機、食べ方、食事内容およびリズム異常の得点が高い傾向がみられた。症例数が少なくさらに今後の検討を要するが、このような食行動の“ずれ”や“くせ”が血糖コントロールを不良にしている要因である可能性を強く示唆しているものと考えられる。

食行動の生理的調節系から逸脱し、“ずれ”と“くせ”に支配されたこのような肥満糖尿病患者の食欲を教育によって是正することは困難であり、行動療法的アプローチが必要であるとされている⁴⁾。今後、老年者における行動療法的アプローチの減量に対する有効性の検討が必要であり、さらにこれが老年者のQOLの改善に結びつくのか否かの検討も重要な課題であることを本成績は示している。また、現在肥満の解消されている患者においてもこれらの食行動の異常がみられることは、今後再び肥満傾向となることも十分に考えられることを示唆しており、経年観察による解析も重要と考えられる。

E. 結論

老年糖尿病患者で肥満の解消できない患者は代理摂食や空腹感・食動機、満腹感覚の異常といった食行動の歪みが高度であり、これらは非糖尿病の肥満者の特徴と大きな差異はなかった。また、彼らの中で血糖コントロールが不良な症例は良好な症例に比して空腹感・食動機、食べ方、食事内容およびリズム

異常に対する食行動異常が強い傾向がみられた。

F. 引用文献

1. 渥美義仁：各種疾患における肥満症管理の重要性；糖尿病，内科，75：580-583,1995.
2. 南 順文，大庭建三，中野博司，妻鳥昌平：非高血圧症，非糖尿病患者における動脈硬化危険因子の相互関連について，動脈硬化，23：275-281,1995.
3. 荒木 厚，出雲祐二，井上潤一郎，服部明徳，中村哲郎，高橋龍太郎，高梨 薫，手島陸久，矢富直美，冷水 豊，井藤英喜：老年糖尿病患者の食事療法の負担感について，日老医誌，32：804-809,1995.
4. 吉松博信，坂田利家：肥満 NIDDM へ行動療法をどう応用するか，プラクティス，13:138-148,1996.
5. 坂田利家：肥満糖尿病の治療．糖尿病記録号 1996，医学図書出版，東京，202-208,1996.

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① 鈴木達也，大庭建三，中野博司，妻鳥昌平：糖尿病患者の穿通枝系脳梗塞の危険因子としての高リポプロテイン (a) 血症の意義，動脈硬化，25：327-332,1998
- ② 網代由美子，犬塚有紀，笹井恵子，岡崎恭次，鈴木達也，中野博司，大庭建三，妻鳥昌平：老年者の脂肪分布と動脈硬化促進因子との関係，動脈硬化症・血栓症・一次予防，257-264, 1998.
- ③ 永井信也，安室尚樹，鈴木達也，笹井恵子，中野博司，大庭建三，妻鳥昌平：老人健康診査における隠れ肥満の検出と生活習慣病との関連について，川崎市医師会雑誌，15号：25-28,1998.

- ④ 大庭建三, 中野博司, 笹井恵子, 鈴木達也, 妻鳥昌平: 空腹時血糖値正常例におけるOGTTとインスリン値測定の意義について-血糖曲線の型とインスリン反応からの検討-, 糖尿病, 41(Supplement 2):A111-A113,1998.
- ⑤ 永井信也, 安室尚樹 1), 鈴木達也, 笹井恵子, 中野博司, 大庭建三, 妻鳥昌平 (1) 健康管理科): 人間ドックの事後指導の評価; 生活習慣病について, 日本人間ドック学会誌, 13: 260-263,1998.
- ⑥ Oba K, Hirai M, Ajiro Y, Okazaki K, Sato S, Sasai K, Suzuki T, Nakano H, Metori S: Effect of age on urinary excretion of N acetyl- β -D-glucosaminidase, J Nippon Med Sch, 66:33-36,1999.
2. 学会発表
- ⑦ K Okazaki, H Nakano, K Oba, S Sato, Y Matsuura, T Suzuki, S Metori: The influence of Acarbose on body composition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The 11th Asia-Oceania Congress of Endocrinology 1998 (Seoul).
- ⑧ K Oba, S Sato, K Okazaki, Y Matsuura, T Suzuki, H Nakano, S Metori: Urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase activity predicts development of diabetic nephropathy. The 11th Asia-Oceania Congress of Endocrinology 1998 (Seoul).
- ⑨ S Suzuki, H Nakano, K Oba, S Metori: Lipoprotein(a) on cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes - 4 years prospective study. 13th International symposium on drugs affecting lipid metabolism .1998 (Florence).
- ⑩ K Sasai, H Nakano, K Oba, S Metori: Relationship of leptin concentration to age, body distribution and cardiovascular disease. 8th International Congress on Obesity. 1998 (Paris).
- ⑪ 大庭建三, 網代由美子, 平井眞明, 松浦良樹, 佐藤周三, 中野博司, 妻鳥昌平: 糖尿病性腎症の早期の指標としての尿中NAG指数-5年間の追跡調査による検討-. 第95回日本内科学会講演会,1998.
- ⑫ 大庭建三,木川好章,松浦良樹,岡崎恭次,佐藤周三,笹井恵子,鈴木達也,中野博司,妻鳥昌平: スルホニル尿素薬による老年糖尿病患者の血糖管理-血糖コントロールの安全性の面からの検討-. 第41回日本糖尿病学会年次学術集会,1998.
- ⑬ 大庭建三,中野博司、笹井恵子,鈴木達也,妻鳥昌平: 空腹時血糖値正常例にけるOGTTとインスリン値測定の意義について-血糖曲線の型とインスリン反応からの検討-。「糖尿病の分類と診断」に関するシンポジウム.1998.