

票のドメイン『食事療法実行度』、『食事療法実行意欲』および Baecke のドメイン『仕事』、『スポーツ』にあった。

D. 考察

1) 対象者について

本研究の対象者の通院する2施設はいずれも研究機関であり、対象者がこのような調査に協力的である可能性や、類似した調査票に回答した経験を持つ可能性がある。本試験では、研究機関以外の医療機関も対象とする予定であり、それらの医療機関においても、同様な結果が得られるかどうかは分からない。

2) 治療・生活状況調査票の再現性

先行研究においても DTSQ、『治療全体』など治療満足度の再現性は、一般にそれ程高くないとされている。また、『食事習慣』は調査時直前の食事状況が反映されやすいものであるため、調査間隔が 28.7 日となった本研究では相関係数が多少低くなる可能性は否めないと思われる。Baecke、GDS15 については、日本語版での再現性は我々の調べた限りでは検討されていないが、本研究では Baecke(総合得点)、GDS15 の級内相関係数はそれぞれ 0.92 , 0.69(各 $p=0.000$)と高く、高い再現性が確認された。これらを考慮すると治療・生活状況調査票の再現性は、ある程度高いと考えられた。

3) 調査票間の関連性

GDS30 と GDS15 は海外でもその関連性の高さが報告(相関係数 0.84)されており、本研究でも高い相関係数が得られた。モラルの QOL は主観的幸福感

を、GDS30/15 のうつ度ではその反対といえる悲観的な部分を対象概念として評価している。両調査票間で相関係数が高かったのは、このような対象概念の類似性によると考えられる。対象概念が治療満足度である負担度調査票のドメイン『治療全体』と DTSQ 間の相関係数が低かったのは、両調査票の質問文の表現の分かりにくさによるものと思われ、対象者の回答への迷いが表れたものではないかと考えられる。対象概念が ADL である老 ADL と Barthel 間に関連性が見られなかったのは、老 ADL が老人の社会活動を評価する指標であるのに対し、Barthel は日常基本動作を評価する指標であるためと考えられる。負担度と GDS の関連が第 1 回と第 2 回で異なっていたのは、本研究の対象者の平均罹病期間が 15.3 年と長く、自身の糖尿病を既に受容できており、対象者は糖尿病の症状や生活上の負担、食事療法の負担などのために悲観的になってはいないことが原因として考えられる。この結果に基づいて、本試験に用いられる治療・生活状況調査票には GDS15 が採用され、GDS30 とモラルは外された。

4) 調査票の分量、質問文の表現、空白回答について

調査票の分量に関しては、回答可能ではあるが分量が多めであると思われ、対象者に疲労を与える事も予想されるため、できるだけ少なくすることが望ましいと考えられた。

DTSQ の質問文に分かりにくい表現が多かった。DTSQ の質問文は翻訳であり、訳語表現が日本の状況や文化にな

じまず、回答者を困惑させたと考えられる。Baecke のドメイン『余暇活動』では「余暇」が何を示すのかが分かりにくかったようである。「余暇」という言葉に注釈を加えることが必要と考えられる。この結果に基づいて、本試験に用いられる治療・生活状況調査票から、負担度調査票のドメイン『治療全体』の項目である「あなたは全体として糖尿病の治療に満足していますか?」と「現在の治療法はどの程度便利であると思いますか?」、および DTSQ は外された。また、Baecke のドメイン『余暇活動』では「余暇」の部分に、「仕事、スポーツ(運動)以外の時間」と Baecke における余暇の定義の注釈を加えた。

空白回答になりやすい理由は大きく二つに分かれた。一つは、回答肢に当てはまる回答が用意されていないもの、もう一つは、回答が選択肢ではなく、対象者自身が考え、計算を必要とするため瞬時に答えを導けないものであった。この結果に基づいて、食事関連調査票のドメイン『食事療法実行度』の項目、「アルコールを飲む量を制限することをどの程度実行していましたか?」と『食事療法実行意欲』の項目、「今後アルコールを飲む量を制限することをどの程度実行できると思いますか?」の回答肢に「お酒は飲まない」を追加した。また Baecke のドメイン『仕事』、『スポーツ』には「必ず回答して下さい。」と注意書きを入れ、空白回答とならないように促した。

E. 結論

治療・生活状況調査票の再現性は、あ

る程度高いことが確認された。調査票間の関連性は、高いものと低いものがあった。GDS30 と GDS15、GDS30 とモラール、GDS15 とモラールにおいては相関が高かった。調査票の分量は多めと考えられ、負担度調査票のドメイン『生活全体』、DTSQ および Baecke の『余暇』の項目において質問文の表現が分かりにくく、食事関連調査票のドメイン『食事療法実行度』、『食事療法実行意欲』および Baecke のドメイン『仕事』、『スポーツ』において空白回答になりやすい項目があった。これらの結果を考慮した上で、介入試験で用いる調査票の改訂を行った。

なお、データ収集と集計解析は生物統計学教室卒論生・朝倉美奈が行った。

表1. 治療・生活状況調査票とその調査状況および検討内容

調査票名	略称	ドメイン名	対象概念	項目数	調査方法	実施		検討内容
						第1回	第2回	
Bradleyの糖尿病治療満足度調査票	DTSQ	-	治療満足度	8	自記式	○	○	負担度調査票
Baeckeの身体活動量質問票	Baecke	仕事	身体活動量	29	自記式	○	○	-
		スポーツ			自記式	○	○	-
		余暇活動			自記式	○	○	-
Geriatric Depression Scale	GDS30	-	高齢者のうつ度	30	自記式	○	-	GDS15、モラール、負担度調査票の一部
Geriatric Depression Scale-Revised	GDS15	-	高齢者のうつ度	15	自記式	-	○	GDS30、モラール、負担度調査票の一部
糖尿病負担度の調査票	負担度調査票	糖尿病症状負担度	症状負担度	8	自記式	○	○	GDS30、GDS15
		糖尿病生活上負担度	生活上負担度	5	自記式	○	○	GDS30、GDS15
		食事療法負担度	食事療法負担度	4	自記式	○	○	GDS30、GDS15
		治療全体	治療満足度	6	自記式	○	○	DTSQ
		薬物療法負担度	薬物療法負担度	3	自記式	○	○	GDS30、GDS15
		糖尿病不安度	糖尿病不安度	4	自記式	○	○	GDS30、GDS15
		低血糖	-	4	自記式	○	○	-
		指示エネルギー	-	2	自記式	○	○	-
		喫煙	喫煙習慣	3	自記式	○	○	-
		飲酒	飲酒習慣	2	自記式	○	○	-
食事療法などに関する調査票	食事関連調査票	食事療法	信念・燃え尽き	4	自記式	○	○	-
		食事療法実行度	実行度	4	自記式	○	○	-
		食事習慣	食事習慣	4	自記式	○	○	-
		食事状況	サポートの有無	3	自記式	○	○	-
		食事療法実行意欲	自信・確信の評価	4	自記式	○	○	-
		老ADL	高齢者のADL	13	自記式	○	-	Barthel
		Philadelphia Geriatric Center Morale Scale-Revised	モラール	-	高齢者のQOL	17	自記式	○
Barthel Index	Barthel	-	ADL	10	対面式	○	-	老ADL
Mini-Mental State Examination	MMSE	-	認知機能(痴呆)	30	対面式	○	-	-

実施=○

表2. 対象者の属性

施設(人数)	東京都老人医療センター	28
	東京都多摩老人医療センター	22
性別(人数)	男性	21
	女性	29
年齢(歳)	平均	75.1
	標準偏差	6.9
	最小	65
	最大	89
罹病期間(年)	平均	15.3
	標準偏差	9.5
	最小	1
	最大	48
治療法(人数)	食事療法	16
	経口剤療法	29
	インスリン療法	5
HbA1c(%)	平均	6.6
	標準偏差	0.9
	最小	5.0
	最大	8.9

表3. 治療・生活状況調査票(連続変数)の再現性

調査票名(略称)	ドメイン名	人数	第1回調査		第2回調査		相関係数(p値)
			平均	標準偏差	平均	標準偏差	
DTSQ	-	48	30.0	5.98	30.3	5.76	0.54 (0.000)
Baecke	(総合得点) (TI=WI+SI+LI)	47	10.34	2.86	10.10	2.76	0.92 (0.000)
	仕事 (WI)	47	2.92	0.25	2.85	0.41	0.47 (0.000)
	スポーツ (SI)	48	4.41	2.47	4.32	2.43	0.92 (0.000)
	余暇活動 (LI)	48	3.01	0.61	2.94	0.58	0.79 (0.000)
GDS15	-	47	4.2	2.96	3.7	3.00	0.69 (0.000)
負担度調査票	糖尿病症状負担度	47	3.5	3.10	3.4	2.89	0.78 (0.000)
	糖尿病生活上負担度	47	8.8	3.61	8.6	2.94	0.67 (0.000)
	食事療法負担度	48	10.1	3.19	9.2	2.69	0.71 (0.000)
	治療全体	48	11.6	2.95	11.7	2.30	0.60 (0.000)
	薬物療法負担度	31	5.1	2.07	5.5	2.17	0.72 (0.000)
	糖尿病不安度	47	9.4	3.21	9.1	2.83	0.77 (0.000)
	食事療法	48	12.1	1.71	12.0	1.52	0.50 (0.000)
食事関連調査票	食事療法実行度	32	13.8	2.20	13.3	2.67	0.88 (0.000)
	食事習慣	48	8.0	2.45	8.1	2.23	0.57 (0.000)
	食事療法実行意欲	36	14.2	2.09	14.2	2.11	0.81 (0.000)

表4. 治療・生活状況調査票(カテゴリカル)における再現性

調査票名(略称)	ドメイン名	質問文と その回答肢	K係数
負担度調査票	低血糖	・ここ一年間で、低血糖を起こしたことがありますか? 1.はい 2.いいえ	0.29
	指示エネルギー	・あなたがとるよう指示されたエネルギーを覚えていますか? 1.はい 2.いいえ	1.00
食事関連調査票	喫煙	・タバコを吸いますか? 1.吸う 2.止めた 3.吸ったことがない	0.89
	飲酒	・お酒を飲みますか? 1.飲む 2.止めている 3.飲まない	0.84
	食事状況	・現在、食事の買い物物は、おもに誰がしていますか? 1.自分 2.夫か妻 3.娘 4.嫁 5.息子 6.ヘルパー 7.その他	0.96
		・現在、食事の料理は、おもに誰がしていますか? 1.自分 2.夫か妻 3.娘 4.嫁 5.息子 6.ヘルパー 7.その他	0.97
		・現在、食事療法を行う際の協力的なパートナーが誰かいますか? 1.夫か妻 2.娘 3.嫁 4.息子 5.ヘルパー 6.その他 7.いない	0.81

表5. 治療・生活状況調査票の調査票間の関連性

調査票名(略称)	ドメイン名	調査票名(略称)	第1回調査		第2回調査	
			人数	相関係数 (p値)	人数	相関係数 (p値)
負担度調査票	治療全体	DTSQ	50	0.39 (0.005)	48	0.39 (0.006)
	GDS30	GDS15	50	0.93 (0.000)	-	-
負担度調査票	糖尿病症状負担度	GDS30	50	0.39 (0.005)	-	-
		GDS15	50	0.32 (0.022)	47	0.42 (0.003)
	糖尿病生活上負担度	GDS30	49	0.56 (0.000)	-	-
		GDS15	49	0.52 (0.000)	47	0.39 (0.007)
	食事療法負担度	GDS30	50	0.33 (0.020)	-	-
		GDS15	50	0.24 (0.093)	47	0.21 (0.160)
薬物療法負担度	GDS30	34	0.22 (0.204)	-	-	
	GDS15	34	0.08 (0.636)	32	0.33 (0.062)	
糖尿病不安度	-	GDS30	50	0.47 (0.001)	-	-
		GDS15	50	0.38 (0.006)	46	0.35 (0.017)
老ADL	-	Barthel	50	0.04 (0.785)	-	-
モラール	-	GDS30	49	0.74 (0.000)	-	-
		GDS15	49	0.64 (0.000)	-	-

高齢糖尿病患者におけるマルチプルリスクファクターの重積度と合併症発症の関連

分担研究者 吉川隆一 (滋賀医科大学第三内科 教授)

研究要旨 滋賀医科大学第三内科外来通院中の65歳以上の高齢糖尿病患者(244名、男性113名、女性131名)および65歳未満の壮年糖尿病患者(378名、男性213名、女性165名)を対象として、血糖および血圧の管理状態、糖尿病性合併症や虚血性心疾患の罹患状況、さらに肥満、高血圧症、高脂血症のリスクファクターの重積度について調査した。高齢群においてBody Mass Index (BMI)や肥満者の割合は壮年群と差を認めなかったが、体脂肪率は有意に高齢群が高値であった。血糖管理については、両群間においてHbA1C値に差を認めないものの、高齢群において空腹時血糖値は有意に低値であった。血圧については、収縮期血圧値が高齢群で有意に高値であり、降圧薬治療者の割合も多かった。一方、血清脂質値には両群間で差を認めなかった。糖尿病性合併症の有病率および心筋虚血所見の頻度は高齢群において若干多い傾向があるものの有意ではなかった。肥満、高血圧、高脂血症のリスクを重複する症例は高齢群においても壮年者と比較して同程度に存在することが明らかになった。

A. 研究目的

現在社会では、運動不足、過食、食習慣の欧米化、さらにはストレスなどインスリン抵抗性を増悪させる環境要因が増加し、その結果、糖尿病患者数が増加していると考えられている。この意味で糖尿病は「生活習慣病」とも言われる。インスリン抵抗性は糖尿病、高血圧、高脂血症、冠動脈疾患等、動脈硬化性病変を伴う生活習慣病を形成する疾病の根幹をなす病態と考えられ、このインスリン感受性改善の試みは糖尿病の発症予防は言うに及ばず、動脈硬化性疾患の発症進展予防の面からも重要であると考えられている。

同一個人でのリスクファクターの重積は、インスリン抵抗性を増悪させ、動脈硬化性疾患をさらに進展させると考えられる。しかし、高齢者糖尿病において、実際にマルチプルリスクファクターの重積

が、このような意義を有するか否かは明確ではない。そこで、滋賀医科大学第三内科では外来通院中の糖尿病患者で、調査研究に同意の得られた症例を対象に、糖尿病合併症の経過を観察する特別外来「経過外来」を平成8年より行っている。この受診者を対象にマルチプルリスクファクターの重積と合併症発症の関連について調査した。

B. 研究方法

糖尿病合併症の経過を観察する特別外来「経過外来」受診者の最も多かった平成11年度(1998.9~1999.2)の高齢糖尿病患者を対象に、問診、身体基本計測、診察所見、血液生化学検査、蓄尿法による腎機能および微量アルブミン尿を測定を行い、血糖および血圧の管理状態、また、網膜症、腎症などの糖尿病性合併症および虚血性心疾患など

の動脈硬化性疾患の罹患状況についても調査し、壮年糖尿病患者と比較した。さらに、肥満、高血圧、高脂血症などリスクファクターの重積度についても壮年糖尿病患者と比較検討した。

C. 研究結果

1. 調査対象

平成11年2月現在、65歳以上の糖尿病患者(244名、男性113名、女性131名)を高年齢糖尿病群とし、対照として65歳未満の糖尿病患者を壮年糖尿病群(378名、男性213名、女性165名)とした。

2. 肥満度および体脂肪率

表1に各群の年齢、体格指数(BMI)およびインピーダンス法にて求めた体脂肪率を示す。平均BMI値は両群間に差を認めず、またBMI2.5以上の肥満者の割合も、高年齢群で27.9%、壮年群で31.5%と両群で差を認めなかった。しかし、体脂肪率は高年齢群で24.1%に対して壮年群で20.2%と高年齢群において有意に高値であった。この変化は男性においてより顕著であった(25.3% vs 18.7%)。これはインピーダンス法による測定誤差によるとも考えられるが、老化に伴う骨格筋の脂肪変性による可能性も否定できない。糖尿病治療法別に平均BMI値を比較すると、高年齢群においては、インスリン治療群が24.1と食事療法の22.5に比し、有意に高値であった。しかし、この傾向は壮年群では認められなかった(23.3 vs. 23.4)。

3. 血糖コントロール状態

表2に各群の空腹時血糖値、HbA1C値を示す。高年齢群において空腹時血糖値が有意に低値であったが、HbA1C値に差を認めず、高年齢群に食後の過血糖などを示す症例が多い可能性が示唆された。なお、インスリン療法、薬物療法、食事療法の割合は、高年齢糖尿病患者で、31.1%、57.0%、17.6%、壮年糖尿病患者で、

37.0%、51.6%、18.1%と糖尿病治療法に差を認めなかった。また治療法別HbA1C値は、インスリン治療群で高年齢群7.57%、壮年群7.69%、経口糖尿病薬治療群で高年齢群7.29%、壮年群7.39%、食事療法群で高年齢群6.67%、壮年群6.44%と差を認めなかった。また、HbA1C値6.5%以下の血糖良好群は、高年齢群で23.0%、壮年群で23.4%であり、HbA1C値7.5%を越える血糖不良群は、高年齢群で35.2%、壮年群で40.1%と両群間に差を認めなかった。24時間蓄尿法で測定した1日Cペプチド排泄量は、高年齢群が壮年群に比して、有意に低値であった(92.4 vs. 116 μ g/day)。

4. 血圧管理状態

表3に示すように、高年齢糖尿病群の平均収縮期血圧は壮年群に比し有意に高値であった。収縮期血圧が140mmHgを越える症例は、高年齢群で42.2%、壮年群で27.6%と高年齢群が高率であった。薬剤治療群の割合も高年齢群で52.9%、壮年群で26.5%と約2倍高年齢群が高率であった($p<0.0001$)。現在降圧剤治療中の患者においては、収縮期血圧値に有意な差を認めなかった。

5. 高脂血症の頻度

表4に示すように、総コレステロール値は高年齢群で若干低いものの、有意な差ではなかった。しかし男性のみで検討すると、高年齢群が有意に低値であった。またHMG-CoA阻害薬治療者と比較しても、高年齢群が有意に低値であった。しかし、HMG-CoA阻害薬服用者の割合は、高年齢群で26.2%、壮年群で16.0%と高年齢群が有意に高率であった。これは、高年齢群で女性の割合が多いことによると考えられる。

6. 糖尿病性網膜症の頻度

単純性網膜症以上の眼病変について比較すると、高年齢群で37.3%、壮年群で31.8%と若干高

年齢群で高い傾向があるものの有意ではなかった。

7. 糖尿病性腎症の頻度

24時間蓄尿法で測定した尿中アルブミン排泄率は、300mg/min以上の群が、高齢群で10.2%、壮年群で7.9%、微量アルブミン尿(AER 30以上300未満)の割合は、高齢で22.1%、壮年群で19.9%といずれも若干高齢群で高い傾向があったが、有意な差ではなかった。クレアチニン・クレアランスも高齢群において有意に低値であった(Ccr 91.6 vs 121.6 ml/min, $p < 0.001$)。

8. 心電図における心筋虚血所見の頻度

虚血性心疾患と考えられる心虚血を示唆する所見の頻度は、高齢群で11.1%、壮年群で9.7%と両群間に有意な差を認めなかった。

9. マルチプルリスクファクター集積糖尿病の頻度

肥満(BMI 25以上)、高血圧症(SBP 140以上)、高脂血症(T-chol 240以上)を重複してもつ患者の割合は、高齢群で4.5%、壮年群で5.0%であり、両群間に有意な差を認めなかった。上記の内、高血圧、高脂血症の2項目を有する症例は、高齢群で8.6%、壮年群で8.9%、また高血圧、肥満の2項目を有する症例は、高齢群で11.9%、壮年群で13.4%、肥満、高脂血症の2項目を有する症例は、高齢群で7.0%、壮年群で9.4%といずれも両群間に有意な差を認めなかった。

D. 考察

高齢群においては、BMIや肥満者の割合は壮年群と差を認めなかったが、体脂肪率は高値であった。また、HbA1C値に差を認めないものの、空腹時血糖値は低値であった。さらに高齢群においては、収縮期血圧が有意に高値であり、降圧薬治療者の割合も多かった。また血清脂質値には差を認めなかった。糖尿病性合併症の有病率および心筋虚血所見の頻度は、高齢群が若干多い傾向があるものの有意ではなかつ

た。これは、収縮期血圧の高値が関連する可能性が考えられるが、今回は横断的な断面調査であり、経過観察が必要であると考えられる。今回高血圧、肥満、高脂血症に注目し、これらのリスクを重複する症例の割合を検討したが、その割合は高齢群においても壮年群と比較して同程度に存在することが明らかになった。

E. 結論

マルチプルリスクファクターの集積が高齢群においても壮年群と比較して同程度に存在し、高齢者糖尿病の血管合併症の発症および進展に関わる可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Hidaka H, Terada M, Maegawa H, Kojima H, Koya D, Nishio Y, Haneda M, Yasuda H, Kashiwagi A, Kikkawa R. Evaluation of a new care system provided to diabetic patients in the outpatient clinic. *Intern Med.* 39: 783-7, 2000

Suzuki E, Kashiwagi A, Nishio Y, Kojima H, Maegawa H, Haneda M, Yasuda H, Morikawa S, Inubushi T, Kikkawa R. Usefulness of waveform analysis of popliteal artery in type II diabetic patients using gated magnetic resonance 2D-cine-PC imaging and 31P spectroscopy. *Diabetologia.* 43: 1031-8, 2000

Yasuda H, Hirai A, Joko M, Terada M, Kawabata T, Maeda K, Haneda M, Kashiwagi A, Maeda T, Kikkawa R. Effect of aldose reductase inhibitor on cutaneous nerve fiber length in diabetic patients. *Diabetes Care.* 23: 705, 2000

Maeno Y, Kashiwagi A, Nishio Y, Takahara N, Kikkawa R. Related Articles IDL can stimulate atherogenic gene expression in cultured human vascular endothelial cells. *Diabetes Res Clin Pract.* 48: 127-38, 2000

2. 学会発表

阪上他 高齢糖尿病患者における糖尿病性神経障害の特徴 第37回日本糖尿病学会近畿地方会 2000年11月

研究協力者 柏木厚典 前川 聡 西尾善彦

(滋賀医科大学第三内科)

表 1	高齢糖尿病群	壮年糖尿病群	
年齢	70.6 ± 4.6	53.0 ± 9.9	p<0.0001
BMI	23.4 ± 3.5	23.4 ± 3.8	ns
%Fat	24.1 ± 7.8	20.2 ± 8.2	p<0.0001
肥満者の割合(%)	27.9%	31.5%	

表 2	高齢糖尿病群	壮年糖尿病群	
空腹時血糖値	149.4 ± 39.2	163.8 ± 51.4	p<0.0002
HbA1c	7.27 ± 1.08	7.33 ± 1.18	ns

表 3	高齢糖尿病群	壮年糖尿病群	
全体			
収縮期血圧	137.5 ± 18.3	130.7 ± 17.4	p<0.0001
拡張期血圧	75.3 ± 9.8	76.7 ± 10.0	ns
降圧薬(+)	(115)	(89)	
収縮期血圧	141.5 ± 18.5	141.9 ± 18.3	ns
拡張期血圧	76.9 ± 10.2	81.0 ± 9.8	ns
降圧薬(-)	(129)	(292)	
収縮期血圧	133.8 ± 17.5	127.3 ± 15.6	p<0.0001
拡張期血圧	73.9 ± 9.2	75.4 ± 9.6	ns
降圧薬治療(%)	52.9%	26.5%	

表 4	高齢糖尿病群	壮年糖尿病群	
T-chol			
全体	209.6 ± 33.9 (244)	214.0 ± 37.9 (381)	ns
男性のみ	200.0 ± 34.3 (113)	211.9 ± 38.2 (213)	p<0.006
スタチン治療群	215.1 ± 28.9 (55)	229.4 ± 27.3 (52)	p<0.01
スタチン治療(%)	26.2%	16.0%	
TG	120.9 ± 63.5	123.3 ± 96.4	ns
HDL-chol	56.5 ± 15.9	58.5 ± 17.2	ns

糖尿病患者における血中D-マンノース値の臨床的意義に関する研究

分担研究者 山田 信博 筑波大学臨床医学系教授

血中マンノース濃度 (M) の測定系を開発し糖尿病 (DM) 臨床における意義を検討した。健常者、境界型、DM 患者 (計 177 名) の空腹時 M は、各 6.6 ± 1.5 、 8.7 ± 3.1 、 15.3 ± 6.8 ($\mu\text{g/ml}$) ($m \pm \text{SD}$) で、DM 者で健常者より有意に高値であった。M は境界型でも健常者より有意に高値を示し、さらに血糖値 (G) より境界型検出に優れていた。M は G と高い相関 ($r=0.72$) を示し、HbA1c 値との相関は G より高かった。75g OGTT 時の M と G との相関係数は、30 分後に一旦 0.32 まで低下した後 120 分後に 0.84 に回復し、M は G にやや遅れて連動していた。2 型 DM 者 63 例の日内 G 変動係数は、夕食後 M と有意相関 ($R=0.44$) を示したが、夕食後 G とは相関を示さなかった。M は境界型検出、G 変動/コントロールの指標として有用である可能性が示唆された。

A. 研究目的

D-マンノース ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$) (M) はグルコース (G) と同様ヘキソースの一種で、細胞表面の構造多糖類の構成成分として細胞間の認識・接着などに関与すると考えられている。M は消化管からは吸収されず、細胞内でフルクトースを介して合成され、肝に蓄積されることもなく、腎でも再吸収を受けずに比較的すみやかに排泄される。マンノースの経静脈的投与は、著明なインスリン分泌をもたらし、血中グルコース値を約 30% 低下させることが知られている。またマンノースは細胞内でフルクトースを介して G と平衡関係にあるため、G 代謝との関連に興味を持たれていた。今回我々は M 脱水素酵素を用い、G の影響を受けずに血中 M 濃度を正確に定量する測定系を開発し得たので、これにより糖尿病 (DM) 患者の M を測定し臨床的意義を検討するために予備的測定を行った。

B. 研究方法

- 1) 非糖尿病患者、境界型者、および糖尿病患者各 25、16、136 名の空腹時血中 M 濃度を測定し各群間で比較を行い、さらに他の糖代謝指標との相関を検討した。
- 2) 上記の対象者のうち 62 名に対し経口グルコース (75g) 負荷試験 (OGTT) を行い、その際の各タイムポイント (0,30,60,120 分) における血中 M 濃度と、血中 G 濃度やインスリン濃度などとの相関を検討した。

3) 血中 M 濃度が、ごく最近の血糖変動状態を反映するマーカーになり得るかについて検討するため、2 型糖尿病患者 85 例の各食事前後の計 6 回の血中 G, M 濃度 (日内変動) を測定し比較検討した。

マンノースの測定は酵素法により行い、検体中のグルコースは予めヘキソキナーゼにより消去した。血糖値の影響を受けないことを事前に確認した。なお、上記の研究における各種測定は、外来診療や人間ドック後の精密検査などで、診療上必要な採血において得られた血清検体の残余分を用いて、対象者の許可を得た上で行われた。またプロトコル全般については、筑波大学医の倫理特別委員会において許可されており、倫理上の問題は特にないと判断した。

C. 研究結果

1) 非糖尿病患者群、境界型者群、および糖尿病患者群の空腹時血中 G 濃度はそれぞれそれぞれの群の G 値はそれぞれ、 86.6 ± 12.5 、 92.4 ± 17.5 、 160 ± 76.2 (mg/dl) であった。一方各群の空腹時血中 M 濃度は 6.6 ± 1.5 、 8.7 ± 3.1 、 15.3 ± 6.8 (μ g/ml) (M \pm SD, 以下同) であり、空腹時血中 M 濃度も、血中 G 濃度と同様、正常者と比較して糖尿病患者で有意に高値を示し、さらに両者は高い正相関を示すことが判明した。

血中 G 濃度は、非糖尿病患者と境界型者との間で有意差を認めなかったのに対して、血中 M 濃度は、境界型者でも非糖尿病患者より有意に ($p < 0.025$) 高値を示した。また各群のサンプルをすべてまとめて解析すると、血中 M 濃度は G 濃度及び HbA1c 値と比較的高い相関 ($r = 0.72$ 及び 0.67) を示し、G 濃度と HbA1c 値との関係 ($r = 0.56$) よりむしろ高い相関性を示した。

2) 上記の患者に対して行われた 75g OGTT の際の血中 G 濃度と血中 M 濃度との相関係数は、0, 30, 60, 120 分後でそれぞれ、0.61, 0.32, 0.55, 0.84 となり、負荷 30 分後に一旦相関が低下して、再上昇する所見がみられた。

3) 一日血糖変動係数は、夕食後血糖値とは有意な相関を示さなかったのに対し (図 1)、夕食後 M 濃度と $R = 0.40$ の有意相関を示した (図 2)。また血中 M 濃度は血糖値より食事性の変動が少なかった。

D. 考察

1) G 濃度は、非糖尿病患者と境界型者との間で有意差を認めなかったのに対して、M 濃度は、境界型者でも非糖尿病患者より有意に ($p < 0.025$) 高値を示したことより、M は G より境界型検出において優れているものと考えられた。

2) G 負荷時に血中 M 濃度が G 濃度にやや遅れて追隨していることが示唆された。これは M がフルクトースを經由して合成され G と平衡に達するまでの時間差に由来するものと推測されたが、さらに詳細に M の体内動態について検討する必要があると思われる。

3) 一日血糖変動係数は、夕食後 M 濃度と $R=0.40$ の有意相関を示し（夕食後血糖値とは有意相関なし）、夕食後 M 濃度が、当日の血糖変動度を、血糖値自体より反映することが示された。外来の検査では、必ずしも空腹時採血が守られていないことが多く、また、患者に外来受診時までの空腹を強いることは、高齢者などにはかなり負担が強いいため、できれば食後を含む随時の採血で評価できる指標が望ましい。随時採血の検体で測定した場合、M は血糖値自体よりむしろ正確にそれ以前の平均血糖値を反映する可能性があると考えられ、今後の検討が期待される。

E. 結論

以上の結果より、血中 M 濃度は、境界型者や高齢者の対糖能障害者のスクリーニング、血糖変動状態または血糖コントロールの指標として有用である可能性が示唆され、今後例数を増やして若年者と高齢者での挙動の相違なども含めて検討するとともに、さらに臨床検査として応用可能な側面がないかどうか検討する予定である。

F. 健康危険情報

特に該当するものはない

G. 研究発表

1. 論文発表

準備中

2. 学会発表

日本糖尿病学会、米国糖尿病学会（予定）

H. 知的財産権の出願・登録状況

現在のところ予定なし

図 1

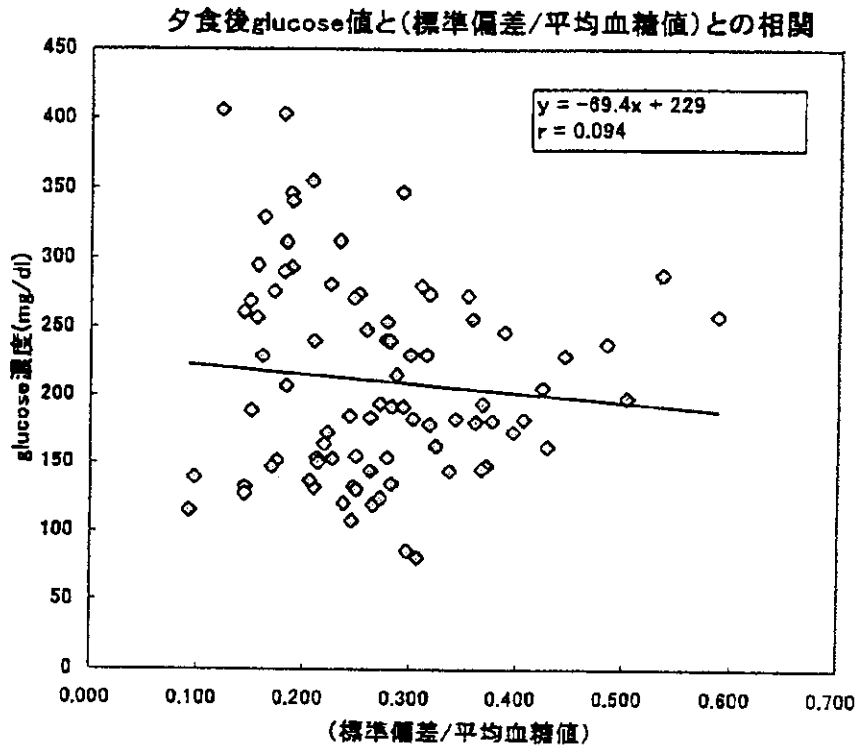
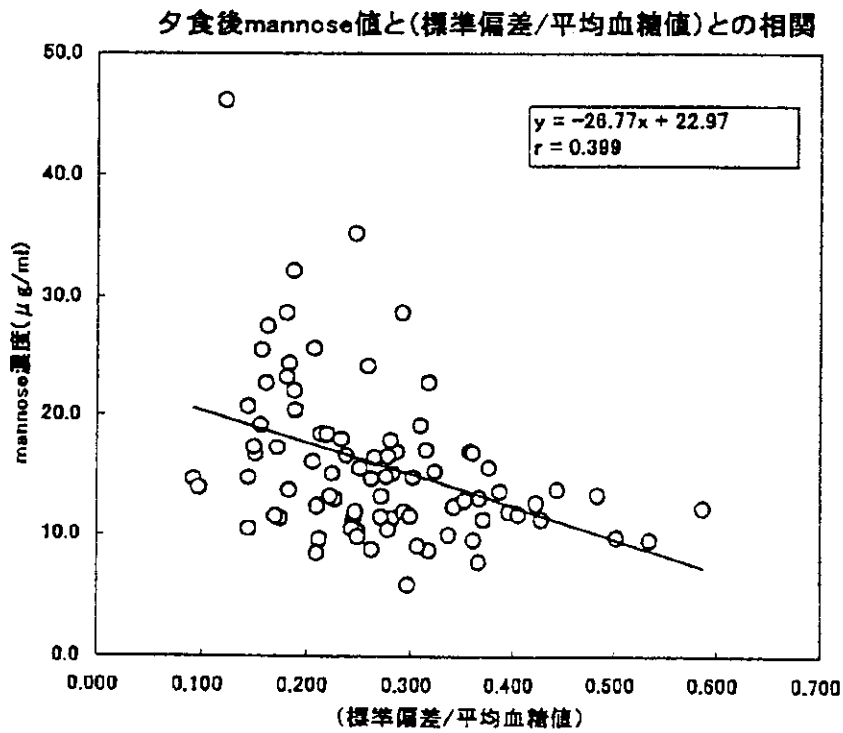


図 2



高齢者糖尿病の自立を阻害する因子の解明に関する研究

分担研究者 横野 浩一（神戸大学医学部老年医学講座教授）

慢性の経過をたどる糖尿病は罹病期間が延びるにつれて合併症の頻度やその程度が上昇する。このため高齢者においては青壮年者に比してその QOL を損なう自立障害の頻度が高い。本研究では高齢者総合機能評価法を用いて高齢者糖尿病の自立を阻害する因子の解明を行った。その結果、後期高齢者、透析を含む腎機能障害、脳血管障害後遺症、認知機能の低下、キーパーソンの不在、の五つが高齢者糖尿病の自立阻害因子であった。このような阻害因子を有する患者では在宅療法が困難なことが多く、関連病院や施設との連携が重要であることが明かとなった。

キーワード：高齢者糖尿病、自立障害、総合機能評価

A. 研究目的

糖尿病の有病率が増加するに伴い高齢者糖尿病の頻度も増加しており、現在では約300万人の患者数が推定されている。青壮年者と比べて高齢者糖尿病ではその罹病期間が長く、かつ加齢にともなう臓器障害のため、細小あるいは大血管障害を基盤とする合併症の頻度が高く、その程度も重篤であることが多い。そのため患者自身が良い QOL を保持しながら自立して行くのを妨げる幾つかの因子が存在してくる。これらの自立阻害因子を明らかにしその発生を予防することが、高齢者糖尿病の治療基準を設定する上で必ず考慮されねばならない重大なポイントである。本研究では高齢者総合機能評価法 Comprehensive geriatric assessment

(CGA) を用いて高齢者糖尿病患者における自立を阻害する因子を解明することを目的とした。

B. 研究方法

対象は当院老年内科で加療を行っている65歳以上の糖尿病患者223名である。このうち療養に際してはほぼ自立している患者157名（自立群）と何らかの支援を必要とする患者66名（虚弱群）の2群に分け、虚弱群をさらに在宅療法が可能な57名（在宅群）と老人病院や老健施設に入居中の9名（非在宅群）に分類した。各群は年齢、糖尿病罹病期間、1型糖尿病の比率、インスリン治療の有無、血糖コントロールとして空腹時血糖、HbA1cなどの臨床的特徴を比較するとともに、

患者さんに口答でインフォームド コンセントを得て CGA を行った。CGA は 8 項目からなり、①身体機能情報：視力、聴力、会話、尿失禁、②基本的 ADL：Barthel index、③社会的 ADL：老研式活動能力指標、④認知機能：Mini-mental state、⑤主観的幸福度：フィラデルフィアモラールスケール、⑥うつ：Geriatric depression scale-15、⑦社会的サポート：社会的環境、キーパーソン、⑧経済余裕度：老年者の QOL 調査表、の各ツールを用いて身体的、精神的、社会的、経済的側面について総合評価を行った。

C. 研究結果

高齢者糖尿病の自立群と虚弱群を比較すると、自立群 157 名中男性 68 名、女性 89 名で平均年齢 70.3 ± 6.3 歳、虚弱群 66 名中男性 26 名、女性 40 名で平均年齢 72.9 ± 7.6 歳と虚弱群では有意に年齢が高かった。両群の糖尿病罹病期間は 13.8 ± 9.3 年、 19.3 ± 11.6 年、インスリン治療の比率も 22.9% と 51.1% と虚弱群で有意に長くまた高率であった。しかし 1 型糖尿病の割合(自立群：虚弱群 = 1.6%：7.6%)、空腹時血糖 (162 ± 60 ： 172 ± 58 mg/dl)、HbA1c 値 (7.4 ± 1.4 %： 7.9 ± 1.9 %) には有意な差異を認めなかった。

これらのデータを基に CGA を加えて 66 名の虚弱群を解析し、高齢者糖尿病の虚弱となる原因を検索してみた。その結果、66 名中 20 名に健忘症や

痴呆などの認知機能障害、10 名に網膜症や白内障などの視力障害、9 名にうつやノイローゼなどの精神障害、9 名に脳血管障害後遺症、8 名に透析を含む末期腎不全症状、5 名に虚血性心疾患あるいは心不全症状、3 名にパーキンソン症候、3 名に関節痛による可動域制限、が認められた。

さらにこの虚弱群 66 名を在宅医療可能な在宅群 57 名(男性 21 名、女性 36 名)と在宅医療が不可能な非在宅群 9 名(男性 4 名、女性 5 名)に分けて、どのような因子が在宅治療を困難にしているかを検討した。その結果、糖尿病罹病期間、血糖コントロール状態、インスリン治療の有無、種々の合併症の頻度などには両群間で有意な差異を認めなかった。しかし CGA の 8 項目において、認知機能 (MMS) で在宅群 22.9 ± 3.5 ：非在宅群 16.7 ± 7.3 、キーパーソンの存在で 90%：50% と有意差が認められた。

D. 考察

急速な高齢社会の到来とともに高齢者糖尿病患者が増加している。高齢者の糖尿病有病率は約 15% と推定され、全糖尿病患者の半数近くを占める勢いである。1999 年の日本糖尿病学会において、従来空腹時血糖 140mg/dl から 126mg/dl へ引き下げるという糖尿病の診断基準の見直しが行われ、高齢者糖尿病の有病率はさらに増加すると思われる。高齢者糖尿病では加齢に伴う動脈硬化による血流低下や臓器障害に糖尿病特有の代謝異常が加味され、

血管病変のリスクが青壮年者糖尿病と比べてより高いことが懸念される。最近、糖尿病のリスク管理のため、数多くの大規模介入試験が欧米を中心に報告されている。そのエビデンスに基づく結果は、糖尿病に特異的な細小血管症に加え動脈硬化病変の発症阻止と進展防止のためには、血糖のみならず血圧や脂質のコントロールの重要性が強く示されている。しかし、これらの多くの介入試験が 65 歳以下の糖尿病患者に限定されているため、その結果を高齢者にそのまま適応できるかは問題のある所である。高齢者では糖尿病に限らず多くの慢性疾患において個人差が大きいため、個々の症例に即したきめ細かな治療や管理が必要であることは言うまでもない。ただこれらのエビデンスは高齢者糖尿病のリスク管理において必要かつ有用な情報を与えてくれることも確かである。

高齢者の糖尿病をはじめとする慢性疾患の良好な管理のためには、疾病の治療のみならず、その後の自己管理が十分に行なえるか否かを評価することが重要である。そのためには高齢者に対して行われる総合的機能評価 (CGA) を糖尿病患者にも適応する必要がある。今回の CGA は患者さんの身体機能、認知機能、基本的 ADL、日常生活能力、QOL、うつ傾向、社会的サポート、経済的サポートの 8 項目をそれぞれの指標やアセスメントツールを用いて専門の心理療法士によって評価した。私共の検討によると、高齢者糖尿病患者が虚弱（日常生活の上

で他人の介護が必要な状態）となる原因として、健忘症や痴呆などの認知機能の低下、網膜症や白内障による視力障害、うつやノイローゼなどの精神症状、脳血管障害の後遺症、透析を含む末期腎不全、などがあげられる。このような虚弱高齢糖尿病患者を在宅で管理するためには、キーパーソンの存在が不可欠である。CGA を行うことにより各患者の問題点を抽出し、主治医を中心に精神科医や看護婦、栄養士、理学療養士などのコメディカルとキーパーソンとなる家族を含めたチームでその解決策を作成し、よりよい糖尿病管理の方針を決定することが重要である。

このような自立が困難な高齢者糖尿病に対する対応のポイントとして、

(1) 個々の高齢者の病態のみならず、多様な精神的、社会的背景を包括的に把握する。(2) 糖尿病のコントロールは個々の患者の多様性を勘案し、それぞれ個別の治療目標を立てる。(3) 高齢者糖尿病の種々の問題点に対して、より具体的な物的、人的な支援体制を確立する。これらが実際の医療上の血糖、血圧、脂質のコントロールと並んで高齢者では特に重要であることが示唆された。

高齢者の増加とともに、忘れてはならないのが少子化である。1998 年に日本では高齢者人口が遂に 15 歳未満の小児人口を上回った。そのため、社会を支える 15 歳から 64 歳までの生産者人口がさらに減少すると推定されている。現在、4.5 人の生産者が 1 人

の高齢者を支えているが、20年後には2.1人で支える計算となる。そのため、今後は高齢者の一人住まいや老夫婦だけの住まいが一層増加してくると考えられる。このような家庭の場合、糖尿病の食事や運動療法は難しいものとなる。昨年度から導入された介護保険を有効に利用して、病気や障害を持つ高齢者を社会全体で支援するシステムを今後さらに充実させて行くことが重要となってくる。

E. 結論

高齢者糖尿病の自立を阻害する因子として、年齢、より長期の糖尿病罹病期間、インスリン治療などが挙げられる。さらにこれらの虚弱高齢者糖尿病の一部の方は在宅療養の継続が困難であったが、その要因として、後期高齢者、認知機能障害、脳血管障害後遺症、腎機能障害、キーパーソンの不在、が大きな影響を及ぼしていた。従って、このような方の病院、施設利用の基準としては、インスリン使用の可否、透析施設の有無、痴呆症への対応、リハビリテーションの実際、などが重要な因子になると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 横野浩一：増加する高齢者糖尿病の管理にむけて。糖尿病、41：779-780、1998
- 横野浩一：糖尿病。日本老年医学会雑誌、35：665-668、1998
- 横野浩一：高齢者糖尿病。日本老年医学会雑誌、36：857-860、1999
- 桜井 孝、遠藤英俊、横野浩一：高齢者糖尿病の理解。訪問看護と介護、4：3-9、1999
- 櫻井 孝、楊 波、高田俊宏、横野浩一：シナプスにおける糖エネルギー代謝の可塑的变化と神経細胞死。日本老年医学会雑誌、37：962-965、2000
- Sakurai T, Akiyama H, Oka T, Sekita K, Yokono K, Goto T: Serum lipids status in patients with diabetic uremia on 10 years of maintenance hemodialysis. *Kidney Int* 56:216-218, 1999
- Yamane K, Yokono K, Okada Y: Anaerobic glycolysis is crucial for the maintenance of neural activity in guinea pig hippocampal slices. *J Neurosci Methods* 103:163-171, 2000
- Li X, Yokono K, Okada Y: Phosphofructokinase, a glycolytic regulatory enzyme has a crucial role for maintenance of synaptic activity in guinea pig hippocampal slices. *Neurosci Lett* 294:81-84, 2000
- Takata K, Sakurai T, Yang B, Yokono K, Okada Y: Effect of lactate on the synaptic potential, energy metabolism, calcium homeostasis, and extracellular glutamate concentration in the dentate gyrus of hippocampus from guinea pig. *Neuroscience*, 2001, in press

2. 学会発表

- 櫻井 孝、森山啓明、上田容生、岡野裕行、永田正男、横野浩一：高齢者糖尿病の高次脳機能と脳萎縮について。第 40 回日本老年医学会、1998
- 永田正男、森山啓明、安田尚史、藤平和弘、上田容生、森田須美春、横野浩一：加西市糖尿病住民検診により診断された老年者糖尿病の特徴。第 41 回日本老年医学会、1999
- 櫻井 孝、倉永雅子、高田俊宏、森山啓明、上田容生、永田正男、遠藤英俊、横野浩一：在宅療養困難な高齢者糖尿病の特色。第 41 回日本老年医学会、1999
- 森山啓明、藤平和弘、安田尚史、上田容生、櫻井 孝、永田正男、横野浩一：高齢者糖尿病における薬物治療に対する負担感とコンプライアンスの検討。第 42 回日本老年医学会、2000
- 高田俊宏、櫻井 孝、横野浩一：発達、成熟過程における神経活動のグルコース依存性の変化。第 42 回日本老年医学会、2000
- 櫻井 孝、楊 波、李 秀霞、高田俊宏、岡田安弘、横野浩一：モルモット海馬における低グルコースに対する順応。第 43 回日本糖尿病学会、2000