

G. 研究発表

1. 論文発表

1) H.Ito, Y.Ouchi, Y.Ohashi,
T.Ishikawa, Y.Saito, H.Nakamura,
H.Orimo, the PATE study group : A
comparison of Low versus Standard
Dose Pravastatin Therapy for the
Prevention of Cardiovascular
Events in the Elderly: The Pravastatin
Antiatherosclerosis Trial in the Elderly
(PATE). J Atherosc Thromb 8:33-44,
2001.

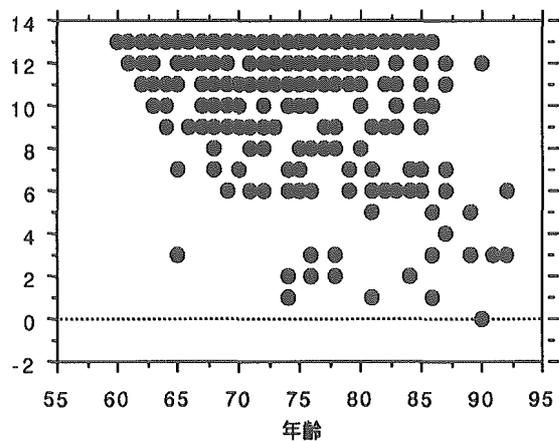
2) 及川眞一、井藤英喜、江草玄士、柏木厚
典、春日雅人、馬淵 宏、山田信博、齋藤
康：糖尿病における動脈硬化症診療のガイド
ラインおよび提言—糖尿病の動脈硬化診療ガ
イドライン—、糖尿病 44:777-781, 2001.

3) 中野忠澄：運動療法のあり方、ADL
を保つための老年者糖尿病管理、糖尿病の
療養指導 2001、日本糖尿病学会編、診断
と治療社、東京、135-143 頁、2001 年。

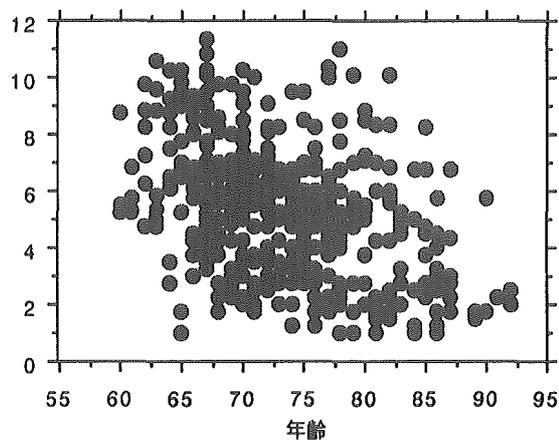
2. 学会発表

1) 中野忠澄：シンポジウム：ADL を保つ
ための老年者糖尿病管理。運動療法のあ
り方、第 35 回糖尿病学の進歩、広島
2001.2.23-24.

2) 中野忠澄：シンポジウム：自立障害と
糖尿病教育、第44回日本糖尿病学会総会、
京都、2001.4.16-18.

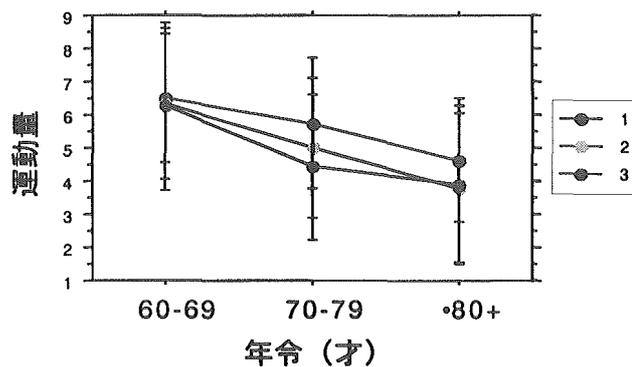
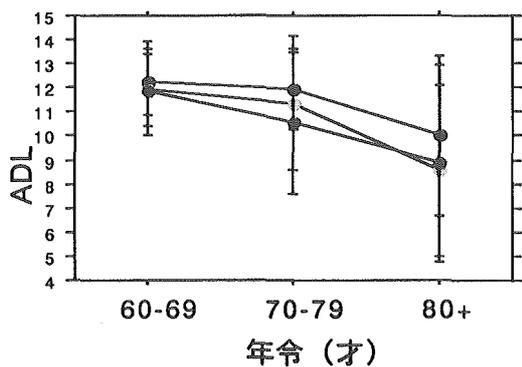


N=426, $r = -0.43$, $p < 0.001$



N=426, $r = -0.40$, $p < 0.001$

図1. ADLおよび運動量と年齢の関係



治療法：1. 食事療法のみ
2. 経口薬療法
3. インスリン療法

図2. ADLおよび運動量と年齢および治療法との関係

表1. ADLおよび運動量と臨床背景18項目との相関
(ステップワイズ回帰分析：有意であった項目)

ADL 対 18 独立変数

ステップ：4

	回帰係数	標準誤差	標準回帰係数	除外F値
年齢	-.121	.020	-.297	38.478
網膜症	-.495	.146	-.152	11.413
動脈硬化	-.550	.266	-.093	4.268
運動量	.373	.059	.311	40.329

採用 F値 = 4

運動量 対 18 独立変数

ステップ：5

	回帰係数	標準誤差	標準回帰係数	除外F値
性別	-.734	.208	-.161	12.386
年齢	-.067	.017	-.196	15.032
治療法	-.323	.152	-.098	4.497
動脈硬化	-.493	.227	-.100	4.735
ADL	.278	.043	.334	41.791

採用 F値 = 4

表2. 運動量の要素 (仕事・スポーツ・レジャー) と
臨床背景18項目との相関 (ステップワイズ回帰分析：有意であった項目)

仕事 対 18 独立変数

ステップ：5

	回帰係数	標準誤差	標準回帰係数	除外F値
性別	-.262	.130	-.102	4.038
年齢	-.051	.011	-.267	22.949
尿蛋白	.145	.057	.128	6.407
降圧剤使用	-.299	.133	-.116	5.026
ADL	.054	.026	.114	4.135

N=347 採用 F値 = 4

スポーツ 対 18 独立変数

ステップ：2

	回帰係数	標準誤差	標準回帰係数	除外F値
尿蛋白	-.245	.060	-.207	16.994
ADL	.145	.025	.293	34.145

N=347 採用 F値 = 4

レジャー 対 18 独立変数

ステップ：3

	回帰係数	標準誤差	標準回帰係数	除外F値
性別	-.279	.063	-.202	19.545
年齢	-.017	.005	-.162	10.114
ADL	.099	.013	.393	60.722

N=347 採用 F値 = 4

高齢者糖尿病を対象とした前向き大規模臨床介入研究
－登録状況について－

分担研究者 大橋 靖雄 東京大学大学院医学系研究科 教授
片桐 あかね 東京大学大学院医学系研究科 助手
高山 智子 東京大学大学院医学系研究科

研究要旨：本研究は、高齢者糖尿病への積極的治療の有効性を明らかにする目的で、65歳以上のHbA1c7.0%以上の2型糖尿病患者を対象とした大規模臨床介入研究である。対象を強化治療群および通常治療群に分け、これら2群の追跡により糖尿病性細小血管症、動脈硬化性血管障害の発症、進展の有無、死亡の有無およびADL、認知機能、うつ状態、糖尿病負担度の推移を比較検討し、これらの検討から、高齢者糖尿病において、血糖、血圧、脂質管理のいずれがより大きなメリットをもたらすか、さらにそれぞれの妥当な管理目標を明らかにすることを目的としている。本研究は、予めシステムとともに作成したプロトコールに基づき、平成13年3月より登録が開始され、通常治療群と強化治療群の2群に対象の割り付けが行われている。この研究を遂行していくためには、登録が確実に行われ、登録後の調査票が確実に回収されることによって、介入の効果を適切に行うために、十分な質のデータが確保されるような基盤を作ることが必要である。登録が開始された初年度である今回は、回収されたデータの質について検討を行った。

A.研究目的

高齢者糖尿病への積極的治療の有効性を明らかにする目的で、前向き大規模臨床介入試験を開始した。平成12年12月にプロトコール、調査票、質問票、群割りシステムが完成し、平成13年3月より登録を開始し、対象を通常治療群と強化治療群の2群に割り付けた。群分けに際しては、2群の性、年齢、HbA1c値、高血圧、高脂血症、動脈硬化性血管障害の頻度が2群間で均等な分布になるように動的割り付けを行った。平成12年度の報告書に「高齢者糖尿病を対象とした前向

き大規模臨床介入研究」の調査実施計画の詳細が記載されているが、そのプロトコールに従って平成13年5月より登録を開始し、登録時のデータの収集を継続中である。

B.研究方法

本研究プロトコールに従って、2群の性、年齢、糖尿病治療法、HbA1c値、およびリスクの数が2群間で均等になるように割り付けを行った。割り付けは、毎月末（5月から12月）にその月の登録症例に対して実施した。網膜症、糖尿病性

腎症、虚血性心疾患、脳血管障害、高脂血症（高脂血症薬使用の有無、使用していない場合は $TC \geq 200\text{mg/dl}$ ）、高血圧（降圧剤の使用の有無、使用していない場合は $BP130/85\text{mmHg}$ 以上）の有無の6つのリスクの分布を考慮した。これらの背景要因が、強化治療群、通常治療群の2群に均等に割り付けられているかについて、2群間の分布を検討した。さらに、現在集積中である調査票の記入漏れの状況の検討を行った。

C. 研究結果

患者登録の状況を表1に示す。登録予定全40施設中、平成14年2月現在33施設からの登録が得られ、合計登録後割り付け数は、961件となっている。そのうち、強化治療群には481件、通常治療群には480件が割り付けられ、施設別の割り付け状況についても、2群間の割り付け件数の差は、0~2の間となっており、2群間でほぼ均等に割り付けられた。

強化治療群と通常治療群の群別にみた検査等データを表2に、割り付け群別の治療状況他を表3に示した。割り付け対象者全体の平均年齢は、71.6(±4.7)歳であり、2群間でも有意差はなく、ほぼ均等な分布となっていた。また、割り付け時に考慮した検査値の全対象者のそれぞれの平均値は、HbA1c 8.0(±0.9)%、血清脂質総コレステロール 202.2(±34.7)mg/dl、トリグリセライド 131.8(±74.8)mg/dl、HDLコレステロール 57.3(±25.5) mg/dl となっており、収縮期血圧 137.0(±16.2)mmHg、拡張期血圧 75.5(±9.7)mmHg についても、2群間でも有意

差は認められず、ほぼ均等になっていた。HbA1c を 7.5%で分類して分布をみた場合には、7.5%以上であるものが全体の約8割にのぼり、平均値の高さを裏付ける結果となっていた。

全登録者の性別は、男性431名に対して、女性530名と女性が全体ではやや多く登録されていた。糖尿病治療法は、経口薬を使用しているものが過半数を占め585名となっており、インスリン治療をしているものが293名と続き、薬物を使用していないものは、83名となっていた。網膜症の有無では、網膜症のないものがあるものをやや上回っているものの、網膜症があるものとないものがほぼ半数ずつとなっていた。糖尿病性腎症については、ないものが過半数を占め520名、早期腎症は288名、顕性腎症は152名となっていた。虚血性心疾患があるものは、全体の約15%にあたる138名、脳血管障害は、約12%の115名がすでに発症している状況であった。高脂血症薬の使用は、6割以上の604名が使用している状況にあった。降圧剤は、ほぼ半数の453名が使用している状況であった。リスクの数は、0~1、2~4、5~6の3群に分類した場合に、全体の約3/4にあたる対象者で2~4個となっており、65の症例でリスクの数が5~6個となっていた。

これまでに割り付けが行われた症例のうち、回収がすでに行われた登録時調査票の記入状況を表4に示す。登録時調査票の回収状況は、登録が発生した33施設中、20施設から1調査票以上が回収されている。全体数でみると、961症例の割り付け分に対して、約半数の486症例分

の調査票が回収されている状況である。この時点で、調査票の記入状況を明らかにし、その要因を検討することは、今後の記入漏れや記入ミス未然に防ぐことにつながる。特に記入漏れが10%以上になる項目について、表中に太字で示している。糖尿病性腎症の尿中微量アルブミン値、糖尿病性網膜症、視力および眼底所見、登録時治療薬のアルドース還元酵素阻害剤の記入漏れが、多いものでは20%にのぼっていた。

D. 考察と今後の計画

高齢者糖尿病を対象とした前向き大規模臨床介入研究の登録が開始され、対象を通常治療群と強化治療群の2群に割り付けを行った。割り付けは、毎月毎に実施したものの、考慮の必要な要因に関しては、2群間では有意差は認められず、ほぼ均等に割り付けがなされていることが確認された。全登録数が最終予定の1500~2000症例に到達していないため、登録を今年度2月末まで延長して行う予定である。最終割り付けまでに登録が少しでも増えることが期待される。また、登録時調査票の記入状況に関して、記入

漏れが目立った項目については、2つの要因が考えられた。一つは、通常の検査ではない項目や眼科の所見など検査の実施それ自体に時間を要するものであること、二つ目は、多くの記入項目が並んでいることで、記入漏れをしやすいという調査票の構造上の問題である。本研究は、治療満足度調査票、身体活動量質問票など、今回記入状況を検討した調査票以外にも多くの調査票を用いて、介入試験の効果を複眼的に評価することが計画されており、経時的な変化についても評価を行っていくことになる。今回、原因として考えられた記入もれが生じる要因を考慮に入れて、可能な限り記入漏れが生じにくい調査票の工夫をしていくこと、また、時間を要する検査については、主治医に早めに検査を依頼してもらうこと以外にも、他の調査内容とは別に送付してもらうなどの調査票を確実に回収するための配慮が必要かもしれない。今後も、適切なデータが収集できるように、問題点を明らかにしつつ、改善を図りながら、介入の効果を分析できるよう、データを整備し、データの質を保っていくことが必要である。

表1. 施設別の登録および登録時調査票回収状況

2002.2.2現在

施設ID	施設名	診療科	責任者	登録			登録時調査票	
				強化 治療群	通常 治療群	割付数 合計	回収数	未回収数
1	旭川赤十字病院	内科	森川 秋月	9	10	19	15	4
2	国立療養所西札幌病院	内分泌代謝科	加藤 雅彦	26	24	50	43	7
3	秋田大学医学部	老年科	伊藤 正毅	9	8	17	16	1
4	山形大学医学部	第3内科	加藤 丈夫	4	3	7	5	2
5	太田西ノ内病院	糖尿病センター	清野 弘明	10	11	21	0	21
6	筑波記念病院	内分泌代謝科	松島 照彦	24	22	46	17	29
7	筑波大学臨床医学系	内科(代謝・内分泌学)	山田 信博	17	19	36	0	36
8	千葉大学医学部	第2内科	森 聖二郎	15	17	32	0	32
9	東京都老人医療センター	内分泌代謝科	荒木 厚	25	25	50	0	50
10	関東中央病院	内分泌代謝科	宮尾 益理子	7	7	14	8	6
11	東京大学大学院医学系研究科	老年病科	飯島 勝矢	6	7	13	0	13
12	東京大学医学部	糖尿病・代謝内科	大須賀 淳一	23	24	47	0	47
13	日本医科大学	老人科	大庭 建三	21	21	42	33	9
14	順天堂大学医学部	代謝内分泌科	河盛 隆造	4	3	7	0	7
15	虎の門病院	内分泌代謝科	小田原 雅人	0	0	0	0	0
16	東京医大八王子医療センター	内科	植木 彬夫	0	0	0	0	0
17	国立病院東京災害医療センター	内科	鈴木 誠司	7	5	12	11	1
19	東京都多摩老人医療センター	内分泌科	井藤 英喜	34	35	69	69	0
20	杏林大学医学部	第3内科	石田 均	0	0	0	0	0
21	杏林大学医学部	高齢医学	大荷 満生	0	0	0	0	0
22	信州大学医学部	老年科	橋爪 潔志	10	12	22	12	10
23	静岡県立総合病院	内科	井上 達秀	1	0	1	0	1
25	名古屋大学医学部	老年科	梅垣 宏行	22	24	46	11	35
26	社会保険中京病院	内分泌代謝科	田中 博志	26	24	50	49	1
27	国立名古屋病院	内科	新実 光朗	31	30	61	61	0
28	国立療養所中部病院・長寿医療センター	内科	三浦 久幸	7	5	12	11	1
29	滋賀医科大学	第3内科	柏木 厚典	25	24	49	48	1
30	大阪市立総合医療センター	病院長	藤井 暁	0	0	0	0	0
31	大阪大学大学院医学系研究科	加齢医学	池上 博司	8	7	15	2	13
32	大阪大学医学部	第1内科	山崎 義光	0	0	0	0	0
33	公立和田山病院	内科	恒成 徹	10	11	21	20	1
34	神戸大学医学部	老年医学講座	横野 浩一	20	24	44	25	19
35	和歌山県立医科大学	第1内科	南條 輝志男	4	3	7	0	7
36	川崎医科大学	糖尿病内科	加来 浩平	14	14	28	0	28
37	国立療養所 福岡東病院		中野 昌弘	10	11	21	13	8
38	国立熊本病院	内分泌代謝科	小堀 祥三	25	23	48	0	48
39	琉球大学医学部	第2内科	高須 信行	10	11	21	17	4
40	多摩みなみクリニック		宮川 高一	9	8	17	0	17
41	日本医科大学	第3内科	及川 眞一	0	0	0	0	0
42	自治医科大学附属病院	内分泌代謝科	石橋 俊	8	8	16	0	16
合計				481	480	961	486	475

表2. 高齢者糖尿病前向き介入研究 治療群別検査等データ

2002.1.7現在

強化治療群

	N	平均値	標準偏差	最小値	最大値
年齢	481	71.9	4.7	65	84
HbA1c (%)	481	8.0	0.8	7	12.9
血清脂質総コレステロール (mg/dl)	481	202.2	34.1	85	319
トリグリセリド (mg/dl)	481	131.3	78.8	33	868
HDLコレステロール (mg/dl)	476	57.5	20.6	4	203
血圧(収縮期圧) (mmHg)	481	137.1	16.0	88	196
血圧(拡張期圧) (mmHg)	481	75.6	9.6	48	119

通常治療群

	N	平均値	標準偏差	最小値	最大値
年齢	480	71.8	4.7	65	84
HbA1c (%)	480	8.1	0.9	7	14.4
血清脂質総コレステロール (mg/dl)	480	202.3	35.3	92	368
トリグリセリド (mg/dl)	480	132.3	70.7	26	487
HDLコレステロール (mg/dl)	478	57.0	29.7	15	589
血圧(収縮期圧) (mmHg)	480	136.9	16.5	100	190
血圧(拡張期圧) (mmHg)	480	75.3	9.8	48	110

表3. 治療群別の治療状況他

性別*

	男性	女性	合計
強化治療群	217	264	481
通常治療群	214	266	480
合計	431	530	961

糖尿病治療法*

	薬物なし	経口薬 ^s	インスリン	合計
強化治療群	42	293	146	481
通常治療群	41	292	147	480
合計	83	585	293	961

網膜症

	なし	あり	合計
強化治療群	250	230	480
通常治療群	249	230	479
合計	499	460	959

糖尿病性腎症

	なし	早期腎症	顕性腎症	合計
強化治療群	265	144	72	481
通常治療群	255	144	80	479
合計	520	288	152	960

虚血性心疾患

	なし	あり	合計
強化治療群	414	67	481
通常治療群	409	71	480
合計	823	138	961

脳血管障害

	なし	あり	合計
強化治療群	423	58	481
通常治療群	423	57	480
合計	846	115	961

高脂血症薬の使用

	なし	あり	合計
強化治療群	170	311	481
通常治療群	187	293	480
合計	357	604	961

降圧剤の使用

	なし	あり	合計
強化治療群	252	229	481
通常治療群	256	224	480
合計	508	453	961

HbA1c*

	<7.5%	7.5%≤	合計
強化治療群	98	383	481
通常治療群	97	383	480
合計	195	766	961

リスクの数*^{a)}

	0,1個	2~4個	5,6個	合計
強化治療群	84	365	32	481
通常治療群	84	363	33	480
合計	168	728	65	961

年齢層別*

	75歳未満	75歳以上	合計
強化治療群	342	139	481
通常治療群	342	138	480
合計	684	277	961

* 印のついたものは、動的割付で分布を考慮しているもの
(ただし、分布に違いがあるのは、すでに脱落が出ているため)

- a) リスクの数: 網膜症、糖尿病性腎症、虚血性心疾患、脳血管障害
高脂血症の有無(高脂血症薬使用の有無、ない場合はTC \geq 200mg/dl)、
高血圧の有無(降圧剤の使用の有無、ない場合はBP130/85mgHg以上)の計6個

表 4. 登録時調査票 記入状況

調査票内の項目	記入漏れ (件) /486	(%)
1)体重、身長、BMI、waist/hip 比、過去最大体重	15-27	3-6
2)糖尿病罹病期間	25	5
3)糖尿病家族歴	15-17	3-4
4)検査値 (FPG, HbA1c, BUN, Cr, TC, TG, HDL-C, WBC, RBC, platelet, Ht, UA, TP, Alb)	3-9	0.6-1.8
血清 IRI	20	4.1
Lp(a)	32	6.5
5)胸部 X 線	10	2
6)糖尿病性神経症	8-13	2-3
7)糖尿病性腎症	4 -121	0.8-24
尿蛋白	4	0.8
尿沈査	14	2.8
厚生省分類、尿中微量アルブミン*	121	24
8)糖尿病性網膜症 JDCStudy 方式	58-70	12-14.4
9)視力	99-109	20-22
眼底所見	59-64	12-13
10)登録時治療薬	3-49	0.6-10
糖尿病治療薬 インスリン	12	2.4
経口糖尿病薬	15-29	3-6
アルド-還元酵素阻害剤	49	10
降圧剤、抗脂血症薬、抗凝固剤、抗血漿板薬	3-11	0.6-2
11)心電図所見	15-17	3-4

*太字は、記入漏れが 10%以上であった項目

高齢糖尿病患者と壮年糖尿病患者の比較 — 糖尿病経過外来データより

分担研究者 滋賀医科大学第三内科 柏木厚典

要旨 1996年度滋賀医科大学第三内科糖尿病経過外来受診者中、40歳以上の431名を対象として高齢糖尿病群（65歳以上）および壮年糖尿病群（40—65歳）の2群に分け平均3.6年の経過観察を行なった。1996年度の時点では高齢糖尿病群、壮年糖尿病群において糖尿病治療法、血糖コントロール、男女比、肥満度、血清脂質には有意な差を認めなかったが、高齢糖尿病群で糖尿病罹病期間が平均3年長く、収縮期血圧が10mmHg高値であった。合併症の頻度は腎症、網膜症に関しては高齢糖尿病群、壮年糖尿病群で差を認めず、末梢神経障害、API低下では高齢糖尿病群で有意に合併頻度が高かった。経過観察期間を通じて高齢糖尿病群ではHbA1cで約0.1%、空腹時血糖で約10mg/dl低く経過した。経過観察期間中での腎症の発症進展に関しては高齢糖尿病群、壮年糖尿病群において差を認めず、両群ともに腎症の発症進展率は年あたり6%であった。網膜症の発症進展に関しても同様に両群で差を認めず、発症進展率は年あたり8.5%であった。以上、高齢糖尿病患者においても壮年糖尿病患者と同様に腎症、網膜症の進展がみられることが明らかになった。

はじめに

糖尿病患者数の急激な増加は社会問題として大きく取り上げられている。すなわち糖尿病患者数の増加は、糖尿病合併症の増加につながり、事実、糖尿病合併症による失明患者、血液透析導入患者数が年々増加している。糖尿病合併症の増加は、患者の quality of life を低下させるのみならず、保険医療財政上も社会に大きな負担となる。糖尿病患者数の増加は生活習慣の欧米化にともなう若年者層における患者数の増加とともに高齢者層での患者数の増加も大きな要因となっており、実際、糖尿病患者の高齢化が進行しつつある。

糖尿病合併症の予防、進行阻止を図るには、血糖、血圧などの厳格なコントロールが必要であることは、これまでの疫

学研究より明らかになっていることである。また、動脈硬化病変などの糖尿病患者に特異的で無い大血管病変の発症進展にも、血糖、血圧に加えて、脂質、肥満などがリスクとなることが知られている。しかしながら、高齢者においてもこれらのリスクがそのままあてはまるのか、また、その基準は若年者と同じでよいのか等、不明な点も多い。昨年度の我々の分担研究より明らかになった点は、高齢糖尿病患者においても壮年糖尿病患者と同様の頻度で高脂血症、肥満を合併しており、高血圧も含めた multiple risk factor 合併例も同程度あり、高齢者においても壮年糖尿病患者と同様なりスク管理を要するという点である。一方、高齢発症の糖尿病患者では糖尿病の罹病歴が長くないこと、また、逆に罹病歴の長い高齢糖尿病患者では、すでに発症する可能性のある合併症は発症進展しており、遺伝的

に発症しない人のみが糖尿病合併症を持たずに残っていて、高齢者では必ずしも糖尿病の厳格な治療を合併症予防に必要としないのではないかという考え方も成立する。

本研究は、高齢糖尿病患者における合併症の発症進展を壮年糖尿病患者と比較することにより、高齢糖尿病患者の血糖コントロールおよび動脈硬化のリスクに対する治療の意義を明らかにすることを目的とした。

調査対象

1996年度に滋賀医科大学第三内科が行なった糖尿病経過外来を受診した糖尿病患者465名中、受診時65歳以上の161名（男性80名、女性81名、平均年齢69.8歳）を高年齢糖尿病群、受診時40歳以上65歳未満の270名（男性147名、女性123名、平均年齢55.6歳）を壮年糖尿病群として2000年度の糖尿病経過外来受診までを追跡観察した。

調査方法

1996年度の糖尿病経過外来受診者に対して、問診、身体基本計測、診察、血液生化学検査、24時間蓄尿法による腎機能および尿中アルブミン排泄率測定、眼科受診による眼底検査、足関節血圧測定を行なった。以後、同一の検査を2000年度まで年一度、毎年行なった。末梢神経障害の判定は1) 両側性の下肢の自覚症状、2) 両側性のアキレス腱反射の低下もしくは消失、3) 両側性の下肢振動覚の低下、の3項目中2項目以上を満たすものを異常とした。腎症は尿中アルブミン排泄率 $20\mu\text{g}/\text{min}$ 未満を正

常、 $20-200\mu\text{g}/\text{min}$ をマイクロアルブミン尿陽性、 $200\mu\text{g}/\text{min}$ 以上をマクロアルブミン尿陽性とした。網膜症は正常、単純性網膜症、前増殖性網膜症、増殖性網膜症、光凝固治療後に分類した。

成績

1996年度初回受診時検査値の比較

表1に高齢糖尿病群および壮年糖尿病群の1996年度受診時の臨床検査値を示す。両群間に性別、糖尿病の治療法、BMI、空腹時血糖、HbA1c、血清総コレステロール、血清トリグリセリドに有意な差を認めなかった。しかしながら、糖尿病罹病期間は高齢糖尿病群では平均14.7年と壮年糖尿病群の11.7年に比較して3年有意に($P < 0.001$)長かった。また、受診時の収縮期血圧の平均値は高齢糖尿病群で壮年糖尿病群に比較して有意に($P < 0.0001$)高く、降圧剤服用頻度も有意に($P < 0.001$)高かった。

1996年度初回受診時の合併症の比較

表2に1996年度初回受診時の高齢糖尿病群および壮年糖尿病群における合併症頻度を示した。網膜症および腎症に関しては合併症頻度および重症度ともに高齢糖尿病群および壮年糖尿病群間で差を認めなかった。しかしながら、末梢神経障害を有する患者およびAnkle Pressure Index (API) 0.9未満に低下した患者の頻度は有意に高齢糖尿病群で高かった。

1996年度受診者のfollow up 状況

表3に1996年度経過外来受診者の翌年以降の経過外来受診状況を示す。高齢

糖尿病群および壮年糖尿病群において受診率に差を認めず、平均3.6年の経過観察が可能であった。

血糖コントロール状態の推移

HbA1c 値は経過観察開始後、高齢糖尿病群および壮年糖尿病群ともに有意に低下した（高齢糖尿病群 -0.37% , $P < 0.01$ 、壮年糖尿病群 -0.21% , $P < 0.05$ ）。経過観察開始時には両群で HbA1c 値に有意差を認めなかったものの、経過観察期間を通じて高齢糖尿病群で HbA1c 値が $0.1-0.2\%$ 低く、2000年度には有意差を認めた。空腹時血糖についても HbA1c 値と同様に経過観察期間中、高齢糖尿病群および壮年糖尿病群ともに有意に低下し、経過観察期間を通じて高齢糖尿病群で壮年糖尿病群に比較して約 10 mg/dl 低値を示した。

合併症の発症進展率

1996年度の経過観察開始時に、網膜症を認めなかった症例が何らかの網膜症を発症した場合もしくは単純性網膜症を認めた症例が前増殖性以上の網膜症に進展した場合を網膜症の進展として、経過観察期間中の高齢糖尿病群および壮年糖尿病群での網膜症進展率を比較した（図1）。両群間で網膜症進展率に差を認めず、 8.5% ／年の網膜症の発症進展を認めた。

腎症についても同様に、1996年度の経過観察開始時に、腎症を認めなかった症例が何らかの腎症を発症した場合もしくはミクロアルブミン尿陽性者がマクロアルブミン尿陽性となった場合を腎症進展として、経過観察期間中の高齢糖尿病群および壮年糖尿病群での網膜症進展率

を比較した（図2）。両群間で腎症進展率に差を認めず、 6% ／年の腎症の発症進展を認めた。

考察とまとめ

40歳以上の糖尿病患者431名を対象として高齢糖尿病群（65歳以上）および壮年糖尿病群（40—65歳）の2群に分け平均3.6年の経過観察を行なった。高齢糖尿病群では罹病期間が3年長く、血圧の高値を認めたが、血糖コントロールは経過観察期間を通じて高齢糖尿病群で HbA1c 値が $0.1-0.2\%$ 低かった。腎症および網膜症の発症進展には両群間で差を認めず、これらの合併症の発症進展には年齢は関係ないことが示された。このことは、高齢者においても合併症のリスク管理を壮年者と同様に行なう必要があることを示唆するものと考えられる。しかしながら、本研究では、観察期間が短く、症例数も限られていることから、高齢糖尿病群の罹病期間を壮年糖尿病群と一致させて解析することができず、高齢発症の高齢糖尿病者の場合でも壮年糖尿病者と同一に考えられるかどうかについてはさらに今後の検討が必要であると考えられる。

研究協力者 滋賀医科大学第三内科
西尾 善彦 前川 聡

表 1

	高齢者糖尿病群	壮年糖尿病群	
年齢	69.8±4.1	55.6±6.5	
性別 (M/F)	80/81	147/123	NS
罹病期間 (年)	14.7±9.0	11.7±7.4	P<0.001
BMI	23.3±3.5	23.6±3.4	NS
空腹時血糖	151±42.8	159±48.3	NS
HbA1c	7.32±1.13	7.42±1.12	NS
糖尿病治療 (食事/経口/INS)	29/89/43	47/154/69	NS
収縮期血圧	142±19	133±18	P<0.0001
降圧薬治療(%)	48.4	25.2	P<0.001
総コレステロール	213±34	216±36	NS
中性脂肪	114±65	122±95	NS
HDL-コレステロール	57.6±14.3	55.9±15.4	NS

表 2

	高齢者糖尿病群	壮年糖尿病群	
網膜症 (%)	60.2	56.0	NS
腎症 (%)	41.3	40.7	NS
末梢神経障害 (%)	62.7	43.3	P<0.01
API 低下 (%)	11.8	5.2	P<0.05

表 3

	1996 年度	1997 年度	1998 年度	1999 年度	2000 年度
高齢者糖尿病群	161	138	132	130	105
(%)		(86)	(82)	(81)	(65)
壮年糖尿病群	270	225	233	227	186
(%)		(83)	(86)	(84)	(69)

図 1

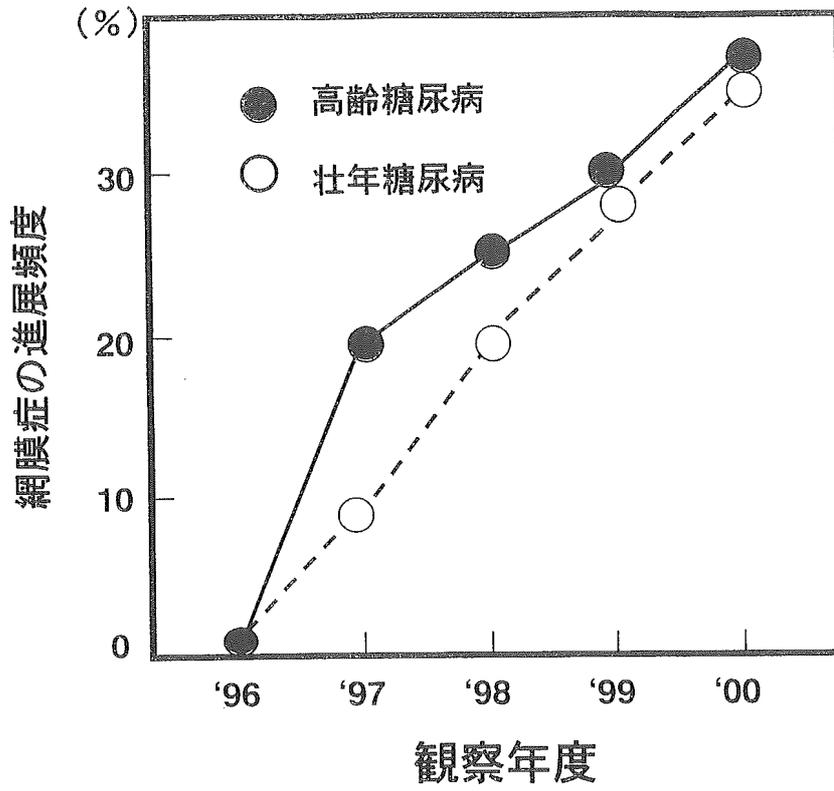
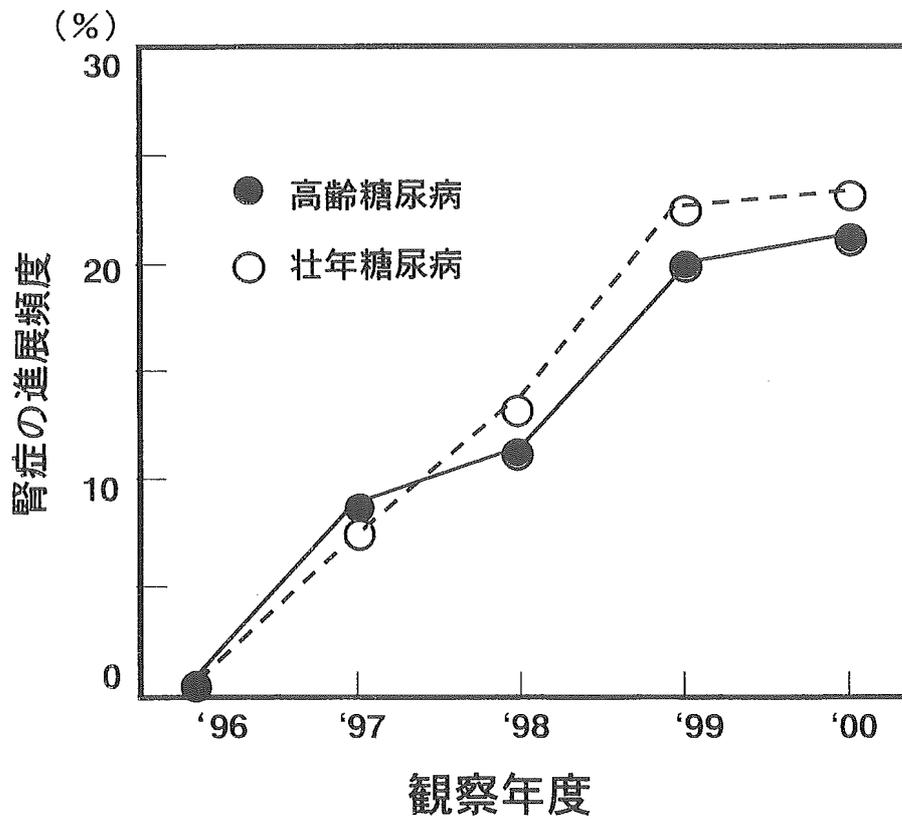


図 2



マクロファージに対するインスリンの直接作用についての基礎的検討

分担研究者 山田 信博 (筑波大学臨床医学系教授)

研究要旨 糖尿病は動脈硬化の強い危険因子であることは従来より知られており、インスリン作用抵抗性の結果として現れる高インスリン状態がその成因の1つとして提唱されている。我々は高インスリンが動脈硬化進展に与える影響を検討するため、マクロファージに対するインスリンの直接作用を検討した。細胞はヒト単球白血病細胞樹立株 THP-1 を分化誘導したマクロファージ、または人末梢血マクロファージを用い、ヒトインスリン刺激、非刺激下での遺伝子発現の差を核酸アレイ法を用いて解析した。この結果、インスリンはマクロファージにおける TNF- α の発現を増加させた。ノーザン法、ウェスタン法および ELISA 法にても同様の結果を得た。長期間、高インスリン血症に晒される可能性のあるインスリン抵抗性型の高齢者糖尿病患者においては、このメカニズムが動脈硬化症の発症および進展に関与する可能性が考えられる。

A 研究目的

近年糖尿病の患者数の増加に伴い、糖尿病による血管障害、さらには脳梗塞や心筋梗塞といった血管障害に基づく疾患による死亡率の増加は著しい。糖尿病患者における動脈硬化や血管障害の進展機序はいまだ明らかでないが、糖尿病における生体内の代謝状態の何らかの変化がその原因であることは容易に想像される。特に高齢者の糖尿病患者においては、これらの生体内の変化に長期にさらされていることになる。糖尿病状態での生体内のいずれの因子が動脈硬化に進展的に作用するかについては明らかでない部分が多いが、近年、インスリン抵抗性に伴う

高インスリン血症が動脈硬化の進展因子である可能性が提唱されている。そこで我々は本研究において、動脈硬化巣を構成する細胞に対するインスリンの作用を検討した。動脈硬化巣を構成する細胞の中でも、血管平滑筋細胞などにおいては、インスリンの作用に関する研究が広くなされている。一方、動脈硬化巣においては単球・マクロファージ系細胞の浸潤や泡沫細胞の存在などが病理学的所見として重要であるにもかかわらず、これらの細胞におけるインスリンの作用はほとんど知られていない。そこでまずわれわれは本研究において、高インスリンが動脈硬

化進展に与える影響を理解する目的で、マクロファージに対するインスリンの直接作用を *in vitro* で検討した。

B 研究方法

マクロファージ系細胞は、ヒト単球白血病細胞より樹立された THP-1 細胞をホルボールエステルにて2日間培養し、分化させた細胞を用いた。この細胞をヒトインスリンにて刺激し、非刺激下の細胞との遺伝子発現の差を DNA チップ等をもちいたマイクロアレイ法を用いて解析することにより、インスリンにより発現が制御される遺伝子の検索を行った。検索の結果、発現上昇が認められた遺伝子についてはさらにノーザン法およびウェスタン法を用いて、これらの mRNA および蛋白の発現が増加することを確認した。同時に人末梢血より得られたマクロファージを用いて、同様の結果が得られるかについても検討を行った。

C 研究結果

表1に核酸アレイ法にて発現を認めた、代表的な遺伝子を示した(それぞれの遺伝子は、最上位の TNF- α を除き NCBI のジーンバンクに登録された登録コードで、その発現量が大きいものより順に示してある)。この結果、我々はインスリンがマクロファージにおいてサイトカインの一種である TNF- α の mRNA の発現を増加させることを見出し、さらにノーザン法およびウェスタン法を用いてこれらの

mRNA および蛋白の発現が増加することを確認した(図1, 2)。同時に人末梢血より得られたマクロファージを用いて培養上清中に分泌される TNF- α についても ELISA 法を用いて検討を行った。この結果、インスリンが濃度依存性にマクロファージより分泌される TNF- α を増加させることを確認した(図3)。

D 考察

近年 DNA チップ等をもちいたマイクロアレイ法によって、様々な病的状態における原因遺伝子の検索が広く行われるようになってきている。今回の我々は同方法を用いて、高インスリン状態がマクロファージに与える影響を検討し、インスリンがマクロファージより分泌される TNF- α を増加させる可能性を示唆した。この TNF- α の増加は、インスリンの濃度が 10^{-9} ~ 10^{-8} M 程度より認められており、正常の生体内におけるインスリン濃度 (10^{-10} ~ 5×10^{-9} M) では認められていない。すなわち高インスリン状態になるとマクロファージからの TNF- α の分泌が増加する可能性が考えられた。一方、マクロファージより分泌される TNF- α は生体内において paracrine に働き、matrix metalloproteinases (MMPs) や vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)等の chemotactic protein を誘導することが知られている。これらの因子は動脈硬化巣での発現が観察されており、細胞の遊走や接着に関与して動脈硬化を進展させる

ことが報告されている。以上の結果より、高インスリン状態はマクロファージにおける TNF- α の分泌を増加させることによって、これらの chemotactic protein の誘導を介して間接的に動脈硬化促進に作用することが示唆される。

近年、インスリン抵抗性に起因する高インスリン血症が直接的または間接的に様々な病的状態を惹起する可能性が考えられている。特にインスリン抵抗性を有するような肥満の高齢者糖尿病患者においては、高インスリン状態に長期に曝されていることになり、これらの病的状態が起りやすくなることが想像される。今回の研究の結果は *in vitro* の結果に過ぎず、今後は一般の高齢者糖尿病患者と長期に高インスリン血症を呈するような高齢者の患者検体の比較など、臨床検体を用いたさらなる検討が必要と考えられる。

E. 結論

本研究によりインスリンはマクロファージに対する TNF- α 遺伝子発現および分泌を上昇させることが示された。インスリン抵抗性を有する患者のなかでも特に高インスリン血症に暴露される期間の長い高齢者糖尿病患者において、このメカニズムが動脈硬化症の発症および進展に関与する可能性が考えられる。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

- 1) Yoshikawa T, Shimano H, Amemiya-Kudo M, Yahagi N, Hasty AH, Matsuzaka T, Okazaki H, Tamura Y, Iizuka Y, Ohashi K, Osuga JI, Harada K, Gotoda T, Kimura S, Ishibashi S, Yamada N. Identification of Liver X Receptor-Retinoid X Receptor as an Activator of the Sterol Regulatory Element-Binding Protein 1c Gene Promoter. *Mol Cell Biol.* 2001, 21:2991-3000.
- 2) Chen Z, Ishibashi S, Perrey S, Osuga Ji, Gotoda T, Kitamine T, Tamura Y, Okazaki H, Yahagi N, Iizuka Y, Shionoiri F, Ohashi K, Harada K, Shimano H, Nagai R, Yamada N. Troglitazone inhibits atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice: pleiotropic effects on CD36 expression and HDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001, 21:372-7.
- 3) Hasty AH, Shimano H, Osuga Ji J, Namatame I, Takahashi A, Yahagi N, Perrey S, Iizuka Y, Tamura Y, Amemiya-Kudo M, Yoshikawa T, Okazaki H, Ohashi K, Harada K, Matsuzaka T, Sone H, Gotoda T, Nagai R, Ishibashi S, Yamada N. Severe hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia and atherosclerosis in mice lacking both leptin and the low density lipoprotein receptor. *J Biol Chem.* 2001, 276:37402-8
- 4) Iida KT, Shimano H, Kawakami Y, Sone H, Toyoshima H, Suzuki S, Asano T, Okuda Y, Yamada N. Insulin upregulates tumor necrosis factor- α production in macrophages through an extracellular-regulated kinases-dependent pathway.

J Biol Chem. 2001, 276:32531-7

5) Iizuka Y, Gotoda T, Ishibashi S, Yamada N. CD36 deficiency and insulin resistance. Lancet. 2001, 358:243

6) Yoshikawa T, Shimano H, Yahagi N, Ide T, Amemiya-Kudo M, Matsuzaka T, Nakakuki M, Tomita S, Okazaki H, Tamura Y, Iizuka Y, Ohashi K, Takahashi A, Sone H, Osuga Ji J, Gotoda T, Ishibashi S, Yamada N. Polyunsaturated fatty acids suppress sterol regulatory element-binding protein-1c promoter activity by inhibition of liver X receptor (LXR) binding to LXR response elements. J Biol Chem. 2002, 277:1705-11.

H. 知的財産権の出願、登録状況

なし