

表1. THP-1マクロファージにおけるmRNA 発現に対するインスリンの効果.

Gene ( ) Is GenBankAccession #	Radioactivity		Fold Induction (mean±SD)	Average
	Ins.(-)	Ins.(+)		
Tumor necrosis factor $\alpha$	550.61	1350.50	2.452	
(X08058;M24485)	3477.25	4500.67	1.294	1.166 ± 0.366
(J03746;B28083)	1019.60	1274.62	1.250	
(J04111)	532.88	801.147	1.503	
(M11717)	483.45	500.94	1.036	
(M62397)	386.64	578.20	1.457	
(L19067)	241.88	262.94	1.087	
(M32315;M55884)	200.35	180.49	0.900	
(X15722)	197.55	179.17	0.906	
(L36719)	193.85	173.23	0.893	
(K00065)	172.80	179.65	1.039	
(L22474)	135.20	165.21	1.222	
(Y00483)	129.42	130.87	1.011	
(M34664)	103.57	87.23	0.842	
(M25627)	94.91	83.76	0.882	
(L08096)	81.38	74.18	0.911	
(X12794)	49.24	54.50	1.106	
(U78876)	43.52	51.12	1.174	
(L41690)	38.50	58.84	1.515	
(L20121;L20122)	36.80	81.16	2.199	
(L33264)	34.41	14.11	0.410	
(X59798;M64349)	27.68	45.87	1.657	
(L27211)	18.25	22.52	1.234	
(U18321;X83544)	9.70	11.46	1.181	
(X89986;U34584)	7.46	12.98	1.740	
House keeping genes				1.036 ± 0.203
Ubiquitin	12779.62	13698.67	1.071	
Phospholipase A2	260.81	212.45	0.814	
GAPDH	6980.54	10818.18	1.204	
$\beta$ -actin	298.34	241.89	0.810	
60S ribosomal protein	9028.71	7914.05	0.876	
40S ribosomal protein	1558.79	1841.42	1.245	

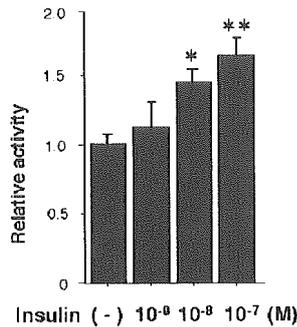


図1 インスリンによるTHP-1 マクロファージの TNF- $\alpha$  mRNA の発現の変化

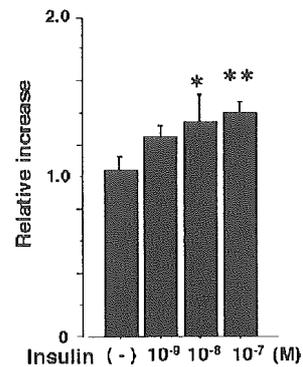


図2 インスリンによるTHP-1 マクロファージの TNF- $\alpha$  蛋白 の発現の変化

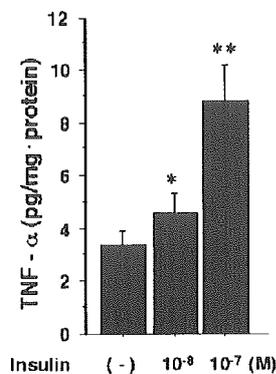


図3 インスリンによる人末梢血マクロファージの TNF- $\alpha$  分泌量の変化

# 高齢者糖尿病の認知機能障害の特性に関する研究

分担研究者 横野 浩一（神戸大学大学院医学系研究科老年内科学 教授）

昨年の分担研究において高齢者糖尿病の自立を妨げる因子として認知機能の低下が重要であることを報告した。今回は高齢者総合機能評価を用いて、高齢者糖尿病の認知機能障害の特徴を同程度の MMS 値を有する早期痴呆症例と比較した。その結果、高齢者糖尿病の特徴として注意力の低下が認められたが、早期痴呆症に多く見られる見当識障害や近時記憶障害は軽度であった。このことは高齢者糖尿病に認められる認知機能障害の発症機序がアルツハイマー型痴呆症と異なる可能性を示唆するとともに、同疾患の痴呆症の合併に見当識障害や記憶障害（遅延再生）の有無が指標になり得ることを示すものと考えられる。

キーワード：高齢者糖尿病、認知機能障害、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。これらの自立障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要なポイントである。昨年の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した結果、認知機能障害が最も頻度の高い阻害因子であった。今回は高齢者糖尿病の認知機能障害の特徴を明らかにするため、MMS がほぼ同程度の値を有する早期痴呆症例との差異を MMS の下位項目をにおいて比較検討した。

## B. 研究方法

対象は当院老年内科で加療を行っている60歳以上の高齢患者153名である。このうち脳血管障害を有さない糖尿病群51名（男/女=16/35、平均年齢70.4±7.6歳）、非糖

尿病群32名(23/9、72.9±7.6歳)、アルツハイマー型痴呆(DAT)と考えられる早期痴呆群70名(18/52、71.0±6.8歳)の3群に分類した。なお、各群の教育年数は各々9.8±2.6、11.2±3.0、10.5±2.4年と有意差を認めなかった。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(MMS)とHDS-R、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

①から⑧までの評価において3群で有意差を認めたものは④の認知機能と⑥のうつ傾向であった。ただしうつ傾向は非糖尿病群で糖尿病群や痴呆群と比べてその傾向が強く、これはこの群の対象者が何らかの疾病を有する高齢者であったためと考えられ、今後健常高齢者との比較が必要と思われた。

一方、図1に示すように、認知機能に関してはMMSで有意に非糖尿病群(25.2±4.0)に比して糖尿病群(23.5±4.1)で低下(p<0.

05)を示し、また当然のことながら糖尿病群と痴呆群(19.3±4.7)で有意な差異(p<0.01)を認めた。

そこで糖尿病群と痴呆群の認知機能障害の差異を明らかにするため、総MMS値が糖尿病群とほぼ同等になるよう痴呆群より37症例を選択し、この2群におけるMMSの下位項目を詳細に比較した(図2)。MMS値が約23を示す2群において、糖尿病群では対照群(非糖尿病群)に比して明らかに注意力の低下(2.2±1.8 vs 3.3±1.9、p<0.01)を認め、かつその低下は痴呆群(2.9±1.7)よりも強かった(p<0.05)。一方、痴呆群においては、時間見当識と遅延再生が非糖尿病群はもとより糖尿病群と比較しても有意に障害されていた。

### D. 考察

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。

今回の検討により高齢者糖尿病の虚弱となる要因として認知機能障害が関与していることを再確認するとともに、その障害の様式は DAT を代表とする痴呆症のそれとは異なっていることが示唆された。最近、糖尿病における痴呆症の併発がロツテルダム Study などにより注目されている。この調査では糖尿病の病態のなかで、疾患の罹病期間、コントロール状態、他の合併症の程度などと痴呆症の有無との間に相関関係はなく、唯一インスリン使用者に痴呆症の合併が多かったと報告されている。その原因としてインスリン使用による高齢者の夜間無自覚低血糖の関与が示唆されている。低血糖の遷延や頻発が認知機能をはじめとする高次脳機能にどのような影響を与えるかについては数多くの研究が行われており、DAT の発症にインスリンや低血糖の関与を指摘する報告も認められる。しかし今回の研究により高齢者糖尿病

に認められる認知機能障害の表現形は DAT のそれと異なることが明かとなった。今後はこの表現形の差異が脳高次機能のいかなる変化により生じるものかを明らかにすることが、高齢者痴呆症の発症機構を解析する一つの手立てとなるものと考えられる。

## E. 結論

高齢者糖尿病では非糖尿病高齢者と比べて認知機能の有意な低下が認められた。また、同程度の MMS 値を有する痴呆症例との比較では高齢者糖尿病では注意力の障害がみられ、一方見当識障害や近時記憶障害は軽度であった。このことより高齢者糖尿病の痴呆症の合併の発見には、見当識障害や近時記憶障害の判定が重要と考えられた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- Moriyama H, Nagata M, Fujihira K, Yamada K, Chowdhury SA, Chakrabarty S, Jin Z, Yasuda H, Ueda H, Yokono K: Treatment with human analog (GlyA21,ArgB31,ArgB32) Insulin Glargine(HOE901) resolves a generalized allergy to human insulin in Type 1 diabetes. *Diabetes Care* 24, 411-412, 2001
- Takata T, 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 the hippocampus from guinea-pig. *Neuroscience* 104, 371-378, 2001
- Yasuda H, Nagata M, Moriyama H, Fujihira K, Kotani R, Yamada K, Ueda H, Yokono K: Human insulin analog Insulin Aspart does not cause insulin allergy. *Diabetes Care* 24, 2008-2009, 2001
  - Sakurai T, Yang B, Takata T, Yokono K: Synaptic adaptation to repeated hypoglycemia depends on the utilization of monocarboxylates in guinea pig hippocampal slices. *Diabetes* 51, 430-438, 2002
2. 学会発表
- 藤平和弘、永田正男、小谷玲子、山田克己、安田尚史、黒原篤志、岡野裕行、上田容生、横野浩一：高齢者糖尿病における腎症増悪因子の検討。第 43 回日本老年医学会、2001
  - 倉永雅子、櫻井 孝、高田俊宏、横野浩一：高齢者糖尿病の高次機能障害の特性（第 3 報）。第 43 回日本老年医学会、2001
  - 上田容生、藤平和弘、永田正男、谷口 洋、横野浩一：高齢者糖尿病患者の自律神経機能。第 43 回日本老年医学会、2001
  - 高田俊宏、櫻井 孝、楊 波、横野浩一：乳酸／ピルビン酸のシナプス可塑性に及ぼす作用。第 43 回日本老年医学会、2001
  - 櫻井 孝、横野浩一：高齢者糖尿病の自立障害の原因と認知機能障害。第 44 回日本糖尿病学会、2001

図 1.

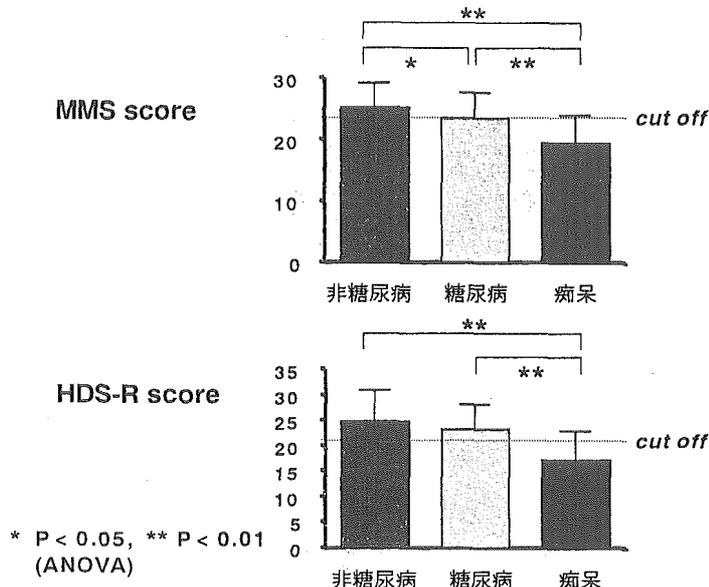
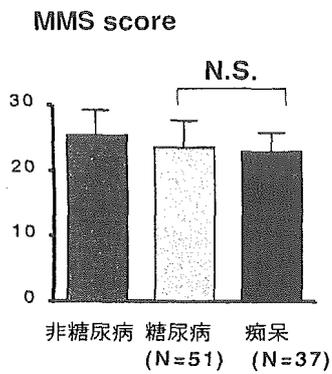


図 2.



	糖尿病群	痴呆群
MMS	23.5 ± 4.06	22.8 ± 2.77
時間見当識	4.1 ± 1.25	3.2 ± 1.44**
場所見当識	4.4 ± 0.80	4.2 ± 0.71
単語短期記憶	3.0 ± 0.00	3.0 ± 0.00
注意力	2.2 ± 1.79	2.9 ± 1.65*
遅延再生	1.7 ± 1.09	0.9 ± 0.97***
一般知識	2.0 ± 0.14	2.0 ± 0.00
文章短期記憶	0.8 ± 0.40	0.9 ± 0.31
聴覚の指示理解	2.9 ± 0.46	3.0 ± 0.00
視覚の指示理解	0.9 ± 0.27	0.9 ± 0.23
文章構成力	0.7 ± 0.44	0.9 ± 0.31
図形把握・構成力	0.8 ± 0.40	0.8 ± 0.37

\*p < 0.05, \*\*p < 0.01, \*\*\*p < 0.001 (糖尿病 vs 痴呆) ANOVA

## 高齢糖尿病患者の認知機能に関する研究

分担研究者 梅垣宏行(名古屋大学大学院医学研究科老年医学医員)

高齢糖尿病患者を管理していくうえで、認知機能の異常の有無は非常に大切な情報である。昨年我々は、CT画像の解析により高齢糖尿病患者の脳の一部に萎縮を認めることを報告した。今回我々は、高齢糖尿病患者の認知機能について各種認知機能検査を行い検討した。その結果、高齢糖尿病患者では、非糖尿病高齢者と比べ、認知機能検査の一部に低下を認めた。

### A. 研究目的

糖尿病患者の認知機能や中枢神経の異常については、これまで、多くの報告がなされてきた。結果については一致をみるに至っていないが、高齢糖尿病患者については、非糖尿病患者と比べの認知機能に軽度の低下を認めるとする報告が多い。しかしながら、これまで我が国における報告は少ない。

糖尿病は生涯にわたり、内服、自己注射、食事療法、運動療法など様々な治療的介入がなされるため、主治医の指示が患者に確実に伝わり、実行される必要がある。そのため、高齢糖尿病患者を管理していくうえで、認知機能の異常の有無は非常に大切な情報である。昨年の検討において、我々は従って、今回我々は、高齢糖尿病患者の認知機能について検討することとした。

### B. 研究方法

#### 1) 対象

対象者は名古屋大学医学部附属病院・市中病院の外来患者のうち 65 才以上の糖尿病患者(DM群)41名(男性20名、女性21名)と糖尿病以外の疾患がある65才以上の患者(Control群)25名(男性7名、女性18名)である。糖尿病患者の治療法の内わけは内服薬による薬物治療を受けている者(SU剤、 $\alpha$ GI剤)25名、インスリン自己注射を受けている者7名、薬物治療を受けていない者7名であった。脳血管障害の既往のあるものや、痴呆その他の認知機能に影響を及ぼすような疾患を持つ者は除外した。また、MMSE23点以下の者は除外した。

#### 2) 検査内容

認知機能検査として、WAIS-R(ウェクスラー成人用知能検査) 符号(動作性IQ)、STROOP TEST(前頭葉機能)、

ADAS 単語再生(直後・遅延、言語的記銘力)、MMSEを施行した。

### 3) 分析方法

認知機能検査の結果は各検査の基準に基づいて採点し算出した数値を、Stat View Ver.5.0を用いて分析した。

(倫理面への配慮)

外来主治医が書面と口頭により検査の趣旨を説明し、これを承諾し協力を得られた者のみを本研究の対象とした。検査によって得られた情報は本人のみに説明され、外部には一切でることにはなかった。

## C. 研究結果

### 1) 各群の背景因子

各群の平均年齢は DM 群 73.0 才(SD 4.9)、Control 群 74.3 才(SD 6.0)、平均教育歴は DM 群 10.2 年(SD 2.5)、Control 群 11.1 年(SD 2.9)でどちらにも有意差はなかった(それぞれ  $P=0.35$ 、 $P=0.20$ )。

### 2) 認知機能検査

STROOP TEST、ADAS 単語再生には DM 群・Control 群で有意な差は認めなかった。MMSE については、DM 群の平均点 27.3 点、Control 群の平均点 28.2 点であり DM 群が低い傾向を認めた( $p=0.078$ )。また、WAIS-R 符号では、DM 群の平均点 28.7 点、Control 群の平均点 38.0 点と有意に DM 群の得点が低かった( $p<0.001$ )。

## D. 考察

今回の検討では、高齢糖尿病患者では、一部の認知機能が障害されている可能性が示唆された。DM 群・Control 群の2群間に有意な差が認められたのは、WAIS-R 符号の得点であった。この検査は WAIS-R の動作性知能検査の下位項目であり、psychomotor speed, visuospatial praxis, attention などをみる検査であるとされている。この障害が他の全身合併症と同様に血糖コントロールの不良が大きな因子となるのか、また、血糖の改善によって進行を抑制できうるのかなどについて今後さらなる研究が必要である。

## E. 結論

高齢糖尿病患者では認知機能の一部が低下している可能性が示された。認知機能に関与する因子や機能低下を予防する方法の検討が望まれる。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) UMEGAKI Hiroyuki, MUNOZ James, MEYER Robert, SPANGLER Edward, YOSHIMURA Juri, IKARI Hiroyuki, IGUCHI Akihisa, INGRAM Donald. Involvement of

- dopamine D2 receptor in complex maze and acetylcholine release in ventral hippocampus of rats. *Neuroscience* 103(1)29-35, 2001
- 2) ZHU Waner, UMEGAKI Hiroyuki, YOSHIMURA Juri., TAMAYA Norika, SUZUKI Yusuke., MIURA Hisayuki., IGUCHI Akihisa The elevation of plasma adrenocorticotrophic hormone and expression of c-Fos in hypothalamic paraventricular nucleus by microinjection of neostigmine into the hippocampus in rats: comparison with acute stress responses. *Brain Res.*, 892(2): 391-395, 2001
- 3) ZHU Waner, UMEGAKI Hiroyuki, SUZUKI Yusuke., MIURA Hisayuki., IGUCHI Akihisa Involvement of the bed nucleus of the stria terminalis in hippocampal cholinergic system-mediated activation of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis in rats. *Brain Res.* 916, 101-106, 2001
- 3) THANOS Panayotis , VOLKOW Nora , FREIMUTH Paul, UMEGAKI Hiroyuki, IKARI Hiroyuki, ROTH George, INGRAM Donald, HITZEMANN Robert. Overexpression of dopamine D2 receptors reduces alcohol self-administration. *J Neurochem* 78(5) 1094-1103, 2001.
- 4) NAKAMURA Akira, SUZUKI Yusuke, UMEGAKI Hiroyuki, IKARI Hiroyuki, TAJIMA Toshihisa, ENDO Hidetoshi, IGUCHI Akihisa. Dietary restriction of choline reduces hippocampal acetylcholine release in rats: *in vivo* microdialysis study. *Brain Research Bulletin* 56(6) 593-597, 2001.
- 5) USHIDA Chika, UMEGAKI Hiroyuki, HATTORI Ayako., MOGI Nanaka., AOKI Shigetaka., IGUCHI Akihisa Assessment of brain atrophy in elderly subjects with diabetes mellitus by computed tomography. *Geriatrics and Gerontology International*. 1; 33-37, 2001
- 6) UMEGAKI Hiroyuki, ISHIWATA Kiichi, OGAWA Osamu, INGRAM Donald , ROTH George, YOSHIMURA Juri, ODA Keiichi, MATSUI-HIRAI Hisako., IKARI Hiroyuki, IGUCHI Akihisa., SENDA Michio In vivo assessment of adenoviral vector-mediated gene expression of dopamine D<sub>2</sub> receptors in the rat striatum by positron emission tomography. *Synapse* 43: 195-200, 2002.
- 7) ISHIWATA Kiichi, OGI Nobuo, HAYAKAWA Nobutaka, UMEGAKI Hiroyuki NAGAOKA Tsukasa, ODA Keiichi, TOYAMA Hinako, ENDO

- Kazutomo, TANAKA Akira, SENDA Michio. Positron emission tomography and ex vivo and in vitro autoradiography studies on dopamine D2-like receptor degeneration in quinolinic acid-lesioned rat striatum. Nuclear Medicine and biology, in press.
- 8) UMEGAKI Hiroyuki, USHIDA Chika, IKARI Hiroyuki, OGAWA Osamu, NAKAMURA Akira, SUZUKI Yusuke, ENDO Hidetoshi, AKATSU Hiroyasu, YAMAMOTO Takayuki, IGUCHI Akihisa. Plasma Insulin and Glucose Levels in Elderly Female Subjects with Alzheimer's Disease. Geriatrics and Gerontology International, in press
- 9) 茂木七香、服部文子、牛田知佳、梅垣宏行、三浦久幸、井口昭久：高齢糖尿病患者における認知機能と脳萎縮の検討 高齢非糖尿病患者との比較 日老医誌、2001; 38(3) 388-392
- 10) 梅垣宏行、野村秀樹、中村了、安藤富士子、下方浩史、山本さやか、葛谷雅文、井口昭久：大学病院老年科病棟における入院時総合機能評価と退院先との関係の検討。日老医誌、2002; 39(1) 75-82
2. 学会発表
- 1) UMEGAKI Hiroyuki, ISHIWATA Kiichi, OGAWA Osamu, INGRAM Donald, ROTH George, IGUCHI Recovery of an age-associated decrease of dopamine D2 receptors in the rat striatum by adenoviral vector-induced gene transfer. The 2<sup>nd</sup> neurobiology of aging conference BRAIN AGING 2001 11-8,9, San Diego CA.
- 2) PK Thanos, N Taintor, R Hitzemann, H Umegaki, H ikari, G Roth, DK Ingram, DL Alexoff, Volkow ND. Dopamine receptor D2 upregulation in the nucleus accumbens of alcohol preferring and nonpreferring rat using micropet imaging. Society for Neuroscience 31<sup>st</sup> annual meeting 2001, 11 10-15, San Diego CA
- 3) 牛田知佳、服部文子、茂木七香、梅垣宏行、井口昭久。糖尿病による脳萎縮への影響について。第63回糖尿病学会中部地方会、2001年、名古屋
- 4) 服部文子、茂木七香、梅垣宏行、井口昭久。高齢糖尿病における認知機能検査の検討。第63回糖尿病学会中部地方会、2001年、名古屋
- 5) 梅垣宏行、小川修、朱婉児、牛田知佳、井口昭久。アルツハイマー型痴呆症の血糖、インスリン値の検討。第44回日本糖尿病学会年次学術会議

- 2001年, 京都
- 6) 牛田知佳、梅垣宏行、服部文子、茂木七香、三浦久幸、井口昭久  
高齢者糖尿病患者における認知機能と脳萎縮の検討 高齢非糖尿病患者との比較 第44回日本糖尿病学会年次学術会議 2001年, 京都
  - 7) 朱婉児、梅垣宏行、玉谷典華、三浦久幸、井口昭久. 海馬コリン系神経刺激による高血糖の急性ストレスモデルとしての可能性の検討. 第44回日本糖尿病学会年次学術会議 2001年, 京都
  - 8) 玉谷典華、植村和正、服部文子、梅垣宏行、葛谷雅文、井口昭久. 食餌性脂肪による血圧上昇作用への加齢の影響. 第44回日本糖尿病学会年次学術会議 2001年, 京都
  - 9) 服部文子、茂木七香、牛田知佳、梅垣宏行、三浦久幸、井口昭久. 高齢糖尿病における認知機能検査の検討. 第44回日本糖尿病学会年次学術会議 2001年, 京都
  - 10) 梅垣宏行. シンポジウム自立障害と糖尿病認知機能低下と糖尿病. 第44回日本糖尿病学会年次学術会議 2001年, 京都
  - 11) 梅垣宏行. シンポジウム;病棟における高齢者総合機能評価の応用. 第五回高齢者介護看護医療フォーラム 2001年10月 東京
  - 12) 梅垣宏行、野村秀樹、中村了、安藤

富士子、下方浩史、山本さやか、葛谷雅文、井口昭久. 大学病院老年科病棟における入院時総合機能評価と退院先との関係の検討. 第12回老年医学会東海地方会 2001年、名古屋

H. 知的財産権の出願、登録状況  
なし。

## 高齢者糖尿病における高次脳機能評価法の検討

—SKT(Syndrom Kurz Test)を用いた初期認知機能障害の評価法—

分担研究者 三浦久幸 国立療養所中部病院・長寿医療研究センター 内科

### 研究要旨

糖尿病患者における認知機能変化の評価法としてのSKT(Syndrom Kurz Test)の有用性について検討した。痴呆疾患の心理テストの中で、MMSEは中等度以上の痴呆の重症度評価には適しているが、初期の認知機能の変化はとらえられず、より敏感で経時的変化を評価しうる心理テスト法が必要とされる。国立療養所中部病院の高齢者総合外来受診者、70歳以上、MMSE16点以上54名（内糖尿病患者12名）に対し、SKTを施行。MMSE値との相関を検討した。結果：MMSE値とSKT値に相関が認められたが、MMSEが24点以上の対象者中の記銘力や注意力の低下をSKTでは、検出しうる事が確認された。また、SKTではA-Eのサブセットを用いることで、学習効果が最小限で、経時的変化の追跡にも適している可能性があり、検討中である。

### A. 研究目的

高齢者糖尿病における認知機能障害は自立障害の要因の一つとして重要である。Rotterdam studyにより糖尿病患者では脳血管性痴呆のみでなく、アルツハイマー型痴呆などの変性性痴呆疾患の発症が多いことが報告されたが、この結果は、その後も、複数の縦断研究により確認されている。しかしながら、糖尿病あるいは血糖コントロールそのものが、どのような形で‘痴呆疾患のリスクファクター’となっているかは依然不明である。従来標準的に認知機能検査として用いられてきた Mini

Mental State Examination(MMSE)では、糖尿病患者の痴呆疾患発症を検出することはできず、今回、痴呆疾患の発症をより早期に発見するための心理検査のうち、より高感度のSyndrom Kurz Testを用い検討した。

### B. 研究方法

H12年10月以降現在まで物忘れを主症状に国立療養所中部病院の高齢者総合機能外来に受診した70歳以上の高齢患者のうち、MMSE16点以上の56名（内糖尿病患者12名）を対象に、MMSE：Minimental State Examination）、SKT(Syndrome Kurz

Test)を検査した。

(倫理面への配慮)

得られた成績に関しては、個々の実名、イニシャル等個人の特定が可能な状態での発表は行わない。今回の研究内容は精密検査・治療の一環としてのものであり、対象患者への不利益は生じない。

### C.研究結果 (図1～3)

図1にMMSEとSKT(Total score)との相関を示した。SKTは認知機能低下が高度であるほど点数が多くなるため(～27点)MMSEの得点とは0.1%以下の危険度で相関が認められた。SKTではMMSE24点以上を示したもののなかにも、10点以上の認知機能障害が検出できた。さらにSKTを注意力と記憶力低下の機能的下位項目に分類してMMSEとの相関を検討したところ(図2および図3)、MMSEとSKT(注意力)とは $P=0.008$ の相関を示したが、SKTで中等度の注意力障害を示したものに対し、MMSEは検出できない群のあることが明らかであった。また、SKT(記憶力)とMMSEは0.001以下の危険度での相関を示したが、同様にSKTでは5点以上の記憶力障害があきらかな患者に対して、MMSEでは検出ができない群が存在することが明らかとなった。

### D. 考察

表1に現在、痴呆疾患に対し、国際的に標準的に用いられている、心理テストをまとめた。アルツハイマー型痴呆の診断や、重症度評価、経時的観察にADAS cogあるいは、CERADテストバッテリーがもっとも特異性が高く有用性が認められている。しかしながら、糖尿病患者が合併する痴呆性疾患はアルツハイマー型痴呆のみでなく、血管性痴呆の合併も多いことが報告されているため、糖尿病患者の認知機能評価のためには、より一般的痴呆発症の検出ツールが必要とされる。ADAS cogあるいは、CERADテストバッテリーは検査時間がかかる等の問題点もある。このため、より、敏感で、しかも短時間で終わる検査、経時的な変化が追跡できる検査のすべての条件を満たすSKTが今回の目的には適していると思われた。

国内では、SKTはこれまで評価されておらず、今回物忘れを主訴に受診した患者に対しMMSEとSKTを評価し、SKTの国内での有用性を評価した。本研究結果がしめすように、従来標準的認知機能検査として用いられてきたMMSEでは、軽症の注意力障害や記憶力障害の検出は困難であることが示され、より大きな

population による検討がさらに必要と思われるが SKT は日本人においても初期の痴呆疾患発症の検出に有用であることが示された。経時的変化についても今後、検討が必要と思われる。

## E. 結論

SKT による初期認知機能障害評価により、糖尿病患者の痴呆症疾患発症の検出には MMSE では不十分であることが明らかとなった。SKT は初期痴呆疾患の検出に有用であるのみでなく、学習効果も少なく、経時的に変化の評価にも有用である可能性があり、今後、さらに調査を要する。

## F. 健康危険情報

特記すべきことなし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 三浦久幸、糖尿病における昏睡  
(1) ケトアシドーシス昏睡日本臨床社新時代の糖尿病、(株)日本臨床社、東京、2002、In press.
- 2) 三浦久幸、糖尿病における昏睡  
(4) 低血糖性昏睡、日本臨床社、新時代の糖尿病、(株)日本臨床社、東京、2002、In press.
- 3) 三浦久幸、ADL を保つための老年糖尿病患者管理、4. 経口薬：インス

リン療法のあり方、日本糖尿病学会、第35回・糖尿病学の進歩、糖尿病の療養指導 2001、診断と治療社、東京、2001、144-150.

4) 三浦久幸、高齢者糖尿病患者の薬物療法、DITN、287、5、2001.

5) 茂木七香、服部文子、三浦久幸他、高齢者糖尿病患者における認知機能と脳萎縮の検討—高齢非糖尿病患者との比較—、日本老年医学会雑誌、38、388-392、2001.

6) Waner Zhu, Hiroyuki Umegaki, Hisayuki Miura, et al. The elevation of plasma adrenocorticotrophic hormone and expression of c-Fos in hypothalamic paraventricular nucleus by microinjection of neostigmine into the hippocampus in rats: comparison with acute stress responses. Brain Research. 892:391-395, 2001.

7) Waner Zhu, Hiroyuki Umegaki, Hisayuki Miura, et al. Involvement of the bed nucleus of the stria terminalis in hippocampal cholinergic system-mediated activation of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis in rats. Brain Research. 916:101-106, 2001.

### 2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし。

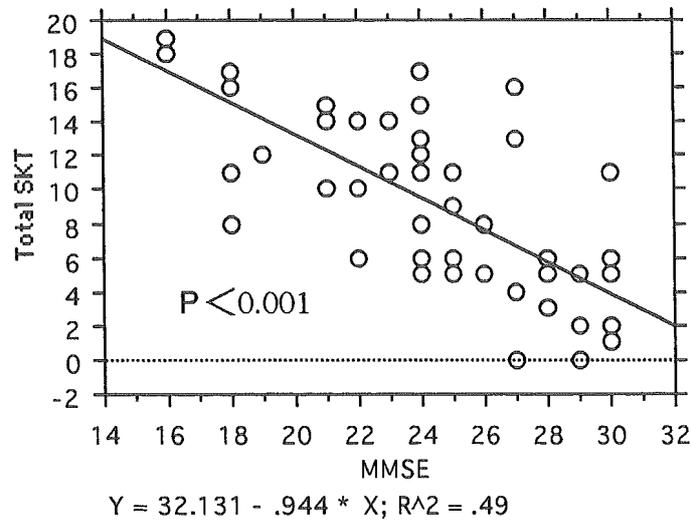


図1. MMSE と SKTとの相関

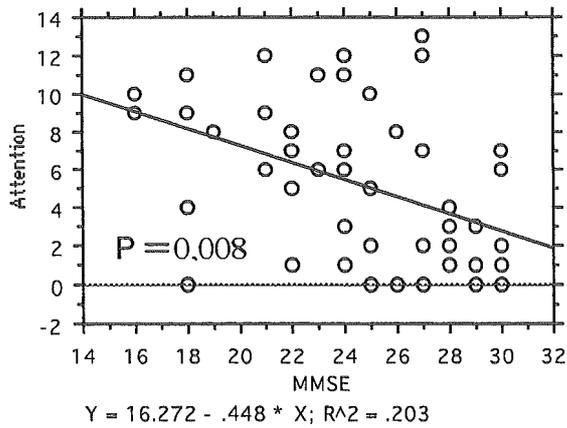


図2. MMSE と SKT attentionとの相

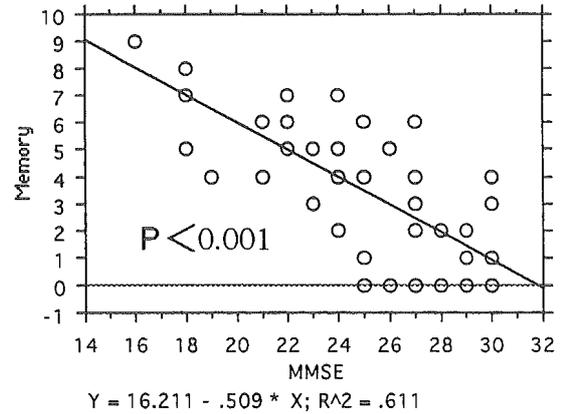


図3. MMSE と SKT memoryとの相関

表1 心理検査法の比較

Test	Internal reliability	Test-retest reliability	Validation Proved by	Sensitivity AD	Specificity AD	Time spent	Optimal Severity	Indication
ADAS-cog	.93-.97	.90-.95	Pathology	100%	100%	25 min	All grade	Diagnosis, severity, follow-up
BCRS	.82-.97	.96	PET	100%	95.7%	15 min	All grade	Diagnosis, severity, follow-up
CERAD-test battery	*	*	Other Tests	*	*	45 min	All grade	Diagnosis, follow-up
TFDD	*	*	Other Tests	100%	100%	5 min	Mild	Test for earlier detect
MMSE	.82	.89	PET	20-91%	82-100%	15 min	Moderate	Severity
SKT	.82-.94	.90	CT, PET	100%	89.8%	15 min	Mild-moderate	Severity, follow-up
ZVT	.82-.94		Other Tests			15 min	Mild-moderate	Follou-up

## 高齢者のプラバスタチン治療が末梢血 NO<sub>x</sub> 値、 総頸動脈内膜中膜複合体厚 (IMT) および動脈内皮機能に及ぼす影響

大庭建三 (日本医科大学老人科教授)

中野博司 (日本医科大学老人科助教授)

岡崎恭次 (日本医科大学老人科助手)

高齢高脂血症患者 (n=11, 平均年齢 68.2 歳) を対象に, 低用量 (5 ないし 10mg) のプラバスタチンを平均 4.2 ヶ月間 (2.5~7.5 ヶ月間) 投与し, 前後における末梢血 NO<sub>x</sub> 濃度, 動脈内皮細胞機能および総頸動脈内膜中膜複合体厚 (IMT) の変化を検討した。末梢血 NO<sub>x</sub> 値は投与後に有意に高値となったが, 前腕動脈内皮依存性血管拡張度および総頸動脈の IMT に有意の変化はなかった。高齢高脂血症患者においてもプラバスタチンが IMT の肥厚を抑制し, これに NO 産生の亢進が関与している可能性が示唆された。

キーワード: 末梢血 NO<sub>x</sub>, 動脈内皮細胞機能, 総頸動脈内膜中膜複合体厚

### A. 研究目的

近年, NO の代謝産物である亜硝酸イオンおよび硝酸イオン濃度 (NO<sub>x</sub>) を末梢血で測定することが可能となったが, その臨床的意義は不明である。昨年度の検討では, 明らかな動脈硬化性病変のない患者を対象に, 末梢血 NO<sub>x</sub> 濃度, 動脈内皮細胞機能および総頸動脈内膜中膜複合体厚 (IMT) の相互関連を検討し, 末梢血 NO<sub>x</sub> 濃度測定は動脈硬化性病変進展の指標の一つとして有用である可能性を示唆する成績を得た。本年度は高コレステロール血症を有する高齢者のプラバスタチン治療が末梢血 NO<sub>x</sub> 値のみならず総頸動脈 IMT および前腕動脈における内皮依存性血管弛緩反応にどのような影響を及ぼすかを検討した。

### B. 研究方式

対象は当科外来通院中の 60 歳以上の高齢者で, 生活指導および食事療法後も血清コレス

テロール値が冠動脈疾患合併例は 180mg/dl 以上, 冠動脈疾患非合併例は 200mg/dl 以上の男女 11 症例 (60 歳~77 歳, 男性 4 例, 女性 7 例, 平均年齢 68.2 歳) である。両側総頸動脈の IMT の平均が 1.0mm 以上の症例は除外した。プラバスタチン 5 mg (2 例) ないし 10mg (9 例) を平均 4.2 ヶ月 (2.5~7.5 ヶ月) 投与し, 投与前後の末梢血 NO<sub>x</sub> 値, 前腕動脈の動脈内皮機能および IMT の変化を検討した。

早朝空腹時に静脈血採血を行い, 末梢血の亜硝酸イオンおよび硝酸イオンを測定し, この両者の和を末梢血 NO<sub>x</sub> 値とした。亜硝酸イオンは全例 1 $\mu$ mol/l 以下であったため, 実際は硝酸イオン値を NO<sub>x</sub> 値とした。

動脈内皮機能検査は, 超音波診断装置東芝製 SSA-350A を使用し前腕動脈の内径を安静時に測定し, 次に上腕動脈に血圧計のカフを装着し, 220mmHg の圧で 4.5 分間駆血した<sup>1)</sup>。その後, カフ圧を急速に開放し, 安静時の測

定部位と同一の前腕動脈の内径を測定した。内皮依存性血管拡張の程度は次式にて求めた。内皮依存性血管拡張 (%) = (血流再開直後血管内腔面積 - 安静時血管内腔面積) / 安静時血管内腔面積 × 100。IMT の測定は 8MHz のパルスエコーのプローブを使用し、仰臥位の患者の両側頸動脈を頸動脈分岐部位より 1 cm 近位部で IMT が最大となる部位を定めた。その前後 1cm の計 3 ポイント (左右で 6 ポイント) の肥厚度を計測し、平均値を IMT とした。末梢血 NO<sub>x</sub> 濃度は HPLC 法にて測定した。

統計は投与前後における平均値の差の検定には Student の paired t-test を用いた。

### C. 研究結果

表 1 に対象の背景因子を示した。対象の平均年齢は 68.2 歳である。高血圧症で降圧剤服用者が 7 例、糖尿病 7 例、心筋梗塞の既往 2 例である。

表 2 にプラバスタチン投与前後の各種指標の変化を示した。血清コレステロール値は有意に低下したが、HDL-コレステロールおよびトリグリセリド値に有意の変化はなかった。平均収縮期血圧、平均拡張期血圧は差がなかった。糖尿病患者の平均 HbA<sub>1c</sub> は投与前が 6.5±0.8%、投与後が 6.9±0.8% と投与後に血糖コントロールは有意に悪化していた。

図 1 にプラバスタチン投与前後の末梢血 NO<sub>x</sub> 値の変化を示した。投与前に比べ投与後に有意に高値となった (28.3±14.3 μmol/l vs. 43.5±23.8 μmol/l)。

図 2 にプラバスタチン投与前後の前腕動脈内皮依存性血管拡張度の変化を示した。前後で有意の変化は認めなかった (17.5±26.3% vs. 15.5±13.2%)。

図 3 にプラバスタチン投与前後の IMT の変化を示した。前後で有意の変化はなかった

(0.84±0.08mm vs. 0.81±0.12mm)。

### D. 考察

高コレステロール血症に対するスタチンによる治療が虚血性心疾患の初発および再発予防に有効であることは、多くの大規模介入試験により明らかにされた。このスタチンの冠動脈疾患発症予防の機序として、当初、コレステロール合成の阻害というスタチン本来の作用によって、血清コレステロールが低下し、それにより組織内コレステロール蓄積が減少する結果、病変部位のプラークが退縮したためと考えられていた。しかし、スタチンの予防効果が 1~6 ヶ月という病変の組織学的な改善がまだ期待されない早期にみられることや、血清コレステロールが同じ水準であってもスタチン服用群の方が冠動脈疾患の発症が対照群に比して低率であるといった事実からスタチンの不安定プラークへの直接の安定化作用が明らかとなってきた。

プラークの破綻の原因には数多くの要因が挙げられているが、そのトリガーとしては、NO の産生減少を含む血管内皮機能低下と酸化 LDL の増加が重要視されている。最近、シンバスタチンやロバスタチンが培養ヒト血管内皮細胞からの内皮型 NO 合成酵素の遺伝子発現の増加および安定性の増強による NO 産生の増加をもたらすことが明らかにされている<sup>2)</sup>。また、プラバスタチンが動物実験において、血清脂質の改善に独立して冠動脈の血管拡張機能の改善および組織学的にみたプラークの安定化をもたらすことが明らかにされている<sup>3)</sup>。

本検討ではプラバスタチンの 5~10mg を平均約 4.2 ヶ月という少量、短期の投与により末梢血 NO<sub>x</sub> 値の増加を確認した。ヒトの生体においても内皮からの NO 産生の増加を直接

確認した報告は少ない。Masumoto ら<sup>4)</sup>は、高脂血症のない冠動脈疾患患者へのプラバスタチンの3日間の短期投与がNOの産生増加による前腕の内皮依存性血管拡張反応を血清コレステロール低下に独立してもたらすことを報告しているが、その中で尿中へのNO<sub>x</sub>の排泄増加を確認している。

本検討ではプラバスタチン投与前後の前腕動脈内皮依存性血管拡張度は改善しなかった。冠動脈疾患を有する患者にスタチンを用いて血清脂質を低下させると冠動脈の内皮依存性の血管拡張が改善することが明かにされているが<sup>5-7)</sup>、その冠動脈の血管拡張度と上腕動脈の内皮依存性血管拡張度はよく相関することが確認されている<sup>8)</sup>。最近の報告ではスタチンの1ヶ月から6ヶ月という短期のコレステロール低下療法が血管壁のNO産生を直接に増加させ、それにより前腕動脈における内皮依存性血管拡張反応を改善させることが明かにされている<sup>9-12)</sup>。本検討で改善がみられなかった理由は不明であるが、スタチンの種類により内皮依存性血管拡張の改善度に若干の差異がみられている。動物実験においてであるが、フルバスタチンに比べプラバスタチンの効果が劣るとする報告<sup>13)</sup>やプラバスタチンに比べシンバスタチンの効果が劣るとする報告<sup>14)</sup>などがある。スタチン投与量の差の問題も大きな可能性がある。欧米やMasumoto ら<sup>4)</sup>の研究におけるプラバスタチンの投与量が20~40mg前後であるのに比して、我々の使用量は5mgないし10mgと明かに低用量である。しかし、Egashira ら<sup>7)</sup>は、プラバスタチン10mgによる6ヶ月間のコレステロール低下療法が内皮依存性の冠動脈の血管運動を改善すると報告している。投与期間の長さも関与している可能性も考えられるが、前述したMasumoto<sup>4)</sup>らのプラバスタチン20mgでの前腕の内皮依存性血管拡張反応の改善は3日間

という短期間の投与で得られている。また、本対象者は60歳以上の高齢者である。高齢者での検討報告はなく、加齢にともないスタチンによる前腕動脈の内皮依存性血管拡張度が低下するの否かは不明である。さらに、本対象例には多くの糖尿病患者が含まれ、軽度ではあるが有意に血糖コントロールは投与後に悪化していた。このような要因の関与も否定できず、今後の諸家の検討結果に待ちたい。

本検討では、プラバスタチン投与前後のIMTも前後で有意の変化はなかった。しかし、少なくともその増加はなく、単純計算では約0.03mmの減少をみている。スタチンが頸動脈のIMTを減少させたり、その肥厚の進展を抑制したとの報告は多い<sup>15-19)</sup>。Kupio Atherosclerosis Regression Study<sup>15)</sup>はプラバスタチン40mgを3年間投与し、偽薬のIMTの肥厚が年間0.031mmに比し、プラバスタチン群は0.017mmでありその進展が有意に抑制されたと報告している。Smilde ら<sup>16)</sup>は家族性高コレステロール血症患者に、アトルバスタチン80mgかシンバスタチン40mgのいずれかを投与し、頸動脈のIMTの変化を観察し、2年後の結果はアトルバスタチン群でIMTの有意の減少を、シンバスタチン群ではむしろ有意の肥厚をみている。このことからより強力な治療の必要性を指摘しているが、Kupio Atherosclerosis Regression Study<sup>15)</sup>の偽薬群のIMT増加が年間0.031mmであったとの成績から比較すると、シンバスタチン群の2年間の増加は0.036mmであり、その進行が抑制されているとしている。高齢者での成績は少ないが、ロバスタチンによるIMTの増加抑制効果は若年者と差がなかったと報告されている<sup>17)</sup>。

頸動脈IMTの退縮ないしは肥厚の抑制効果の多くは半年から1年後からみられるとする成績が多い。本症例での投与期間は平均4.2ヶ月と短かった。シンバスタチン20~40mg

を使用した成績では、偽薬群の IMT の増加は使用開始後の 6 ヶ月から 1 年後にみられているが、実薬群においてもその厚さは 6 ヶ月から 1 年後では減少せず、減少は 3 年後にみられている<sup>17)</sup>。一方、Hodis<sup>18)</sup>らはロバスタチン 80mg を投与し、頸動脈の IMT の低下は治療後 6 ヶ月から認め、4 年後の成績からみると偽薬群の年間 0.015mm の増加に対して、年間の減少は 0.028mm と報告している。

IMT 肥厚は、将来の心血管事故発生の予測因子としても有用である。7,983 人を平均 2.7 年間追跡した Rotterdam Study によると、心筋梗塞と脳卒中は IMT が 1SD 増加することによってそれぞれ 25%、34% 増加している<sup>20)</sup>。また、65 歳以上の高齢者を 6 年間観察した大規模前向き調査である Cardiovascular Health Study では、IMT が 1SD 増加することによって、心筋梗塞の発症は 24%、脳卒中の発症は 28% 増加すると報告している<sup>21)</sup>。我々の本検討も今後の症例の追加と長期の観察が重要と考えられる。

#### E. 結論

高脂血症を有する高齢者を 2.5~7.5 ヶ月間、低用量 (5~10mg) のプラバスタチンで治療した。末梢血 NOx 値は投与後に有意に高値となった。しかし、前腕動脈内皮依存性血管拡張度および総頸動脈の IMT に有意の変化はなかった。

#### F. 引用文献

- 1) Leeson P, Thorne S, Donald A, Mullen M, Clarkson P, Deanfield J: Non-invasive measurement of endothelial function: effect on brachial artery dilatation of graded endothelial dependent and independent stimuli. *Heart* 1997; 78:22-27.
- 2) Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK: Upregulation of inhibition of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998;97:1129-1135.
- 3) Williams JK, Sukhova GK, Herrington DM,

Libby P: Pravastatin has cholesterol-lowering independent effects on the artery wall of atherosclerotic monkeys. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:684-689.

- 4) Masumoto A, Hirooka Y, Hironaga K, Eshima K, Setoguchi S, Egashira K, Takeshita A: Effect of pravastatin on endothelial function in patients with coronary artery disease (Cholesterol-independent effects of pravastatin). *Am J Cardiol* 2001;88:1291-1293.
- 5) Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, Ganz P: The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* 1995;332:488-493.
- 6) Treasure CB, Klein JL, Weintraube WS, Talley JD, Stillabower ME, Kosinski AS, Zhang J, Boccuzzi SJ, Cedarholm JC, Alexander RW: Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1995;332:481-487.
- 7) Egashira K, Hirooka Y, Kai H, Sugimachi M, Suzuki S, Inou T, Takeshita A: Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia. *Circulation* 1994;89:2519-2524.
- 8) Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrangé D, Lieberman EH, Ganz P, Creager MA, Yeung AC, Selwyn AP: Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1235-1241.
- 9) O'Driscoll G, Green D, Taylor RR: Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation* 1997;95:1126-1131.
- 10) John S, Schlaich M, Langenfeld M, Weihprecht H, Schmitz G, Weidinger G, Schmieder RE: Increased bioavailability of nitric oxide after lipid-lowering therapy in hypercholesterolemic patients. *Circulation* 1998; 98: 211-216.
- 11) Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P, Theroux P: Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes: the RECIFE trial. *Circulation* 1999;99:3277-3283.
- 12) Marchesi S, Lupattelli G, Siepi D, Schillaci G, Vaudo G, Roscini AR, Sinzinger H, Mannarino E.: Short-term atorvastatin