

- treatment improves endothelial function in hypercholesterolemic women. *J Cardiovas Pharmacol* 2000;36:617-621.
- 13) Bandoh T, Mitani H, Niihashi M, Kusumi Y, Kimura M, Ishikawa J, Totsuka T, Sakurai I, Hayashi S: Fluvastatin suppresses atherosclerotic progression, mediated through its inhibiting effort on endothelial dysfunction, lipid peroxidation, and macrophage deposition. *J Cardiovas Pharmacol* 2000;35:136-144.
- 14) Kaesemeyer WH, Caldwell RB, Huang J, Caldwell RWI: Pravastatin sodium activates endothelial nitric oxide synthase independent of its cholesterol-lowering actions. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:234-241.
- 15) Salonen R, Nyysönen K, Porkkala E, Rummukainen J, Belder R, Park J-S, Salonen JT: Kupio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS): a population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation* 1995;92:1758-1764.
- 16) Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Kastelein JJP, Stalenhoef AFH: Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001;357:577-581.
- 17) Furberg CD, Adams Jr. HP, Applegate WB, Byington RP, Espeland MA, Hartwell T, Hunninghake DB, Lefkowitz DS, Probstfield J, Riley WA, Young B, for the Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group: Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. *Circulation* 1994; 90: 1679-1687.
- 18) Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu C, Liu C, Alaupovic P, Kwong-Fu H, Azen SP: Reduction in carotid arterial wall thickness using lovastatin and dietary therapy: a randomized, controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1996;124:548-556.
- 19) Crouse JR □, Byington RP, Bond MG, Espeland A, Craven TE, Sprinkle JW, McGovern ME, Furberg CD: Pravastatin, lipids, and atherosclerosis in the carotid arteries (PLAC-□). *Am J Cardiol* 1995;75:455-459.
- 20) Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE: Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction. The Rotterdam Study. *Circulation* 1997;96:1432-1437.
- 21) O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson Jr. SK, for the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group: Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 1999;340:14-22.

G. 研究発表

1. 論文発表

①鈴木達也, 大庭建三: 高 Lp(a)血症. *日本臨床* 2001;59 (増刊号 3) : 102-106.

②大庭建三: 老年者糖尿病の経口血糖降下薬療法. *日老医誌* 2001 ; 38 : 288-290.

③鈴木達也, 大庭建三, 猪狩吉雅, 松村典昭, 犬塚有紀, 木川好章, 網代由美子, 岡崎恭次, 中野博司, 妻鳥昌平: 老年 2 型糖尿病患者の心・脳血管障害発症に及ぼす高 Lp(a)血症の影響について - 4 年間の追跡調査 -. *日老医誌* 2001;38 : 507-513.

④Nakano H, Oba K, Saito Y, Ouchi M, Yamashita N, Okamura K, Takai E, Mizuno S, Matsumura N, Inuzuka Y, Suzuki T: Asymptomatic pyuria in diabetic women. *J Nippon Med Sch* 2001;68:405-410.

⑤Nakano H, Okazaki K, Ajiro Y, Suzuki T, Oba K: Clinical usefulness of the common carotid artery blood flow velocity ratio as measured by an ultrasonic quantitative flow measurement system: evaluation with respect to prevalence of ischemic heart disease. *J Nippon Med Sch* 2001;68:482-489.

⑥Nakano H, Okazaki K, Ajiro Y, Suzuki T, Oba K: Clinical usefulness of measuring pulse wave velocity in predicting cerebrovascular disease: evaluation from a cross-sectional and longitudinal follow-up study. *J Nippon Med Sch* 2001;68:490-497.

2. 学会発表

⑦岡崎恭次, 中野博司, 渡邊健太郎, 工藤律

子, 増谷祐人, 山口 寛, 猪狩吉雅, 矢野 誠, 大庭建三: 末梢血 NO_x 測定 of 臨床的意義—臨床像との関連の面からの検討—. 第 98 回日本内科学会講演会, 2001.

⑧中野博司, 岡崎恭次, 渡邊健太郎, 大内基司, 伊藤 民, 山下直子, 斎藤好史, 鯉淵 仁, 網代由美子, 大庭建三: 総頸動脈超音波検査成績と頭蓋内動脈病変の関連性に関する検討. 第 98 回日本内科学会講演会, 2001.

⑨中野博司, 岡崎恭次, 中谷千瑞子, 水野重芳, 松村典昭, 伊藤 民, 山下直子, 網代由美子, 鈴木達也, 大庭建三: 高齢 2 型糖尿病に対するスタチンの作用—LDL-C との関連の面よりの検討—. 第 44 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2001.

⑩大庭建三, 高井恵美子, 増谷祐人, 鯉淵 仁, 猪狩吉雅, 矢野 誠, 犬塚有紀, 岡崎恭次, 鈴木達也, 中野博司: 老年糖尿病患者のスルホニル尿素 (SU) 薬単独療法と α -グルコシダーゼ阻害 (α -GI) 薬併用療法時の血糖測定の臨床的意義. 第 44 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2001.

⑪岡崎恭次, 中野博司, 渡邊健太郎, 工藤律子, 大内基司, 斎藤好史, 鯉淵 仁, 網代由美子, 鈴木達也, 大庭建三: 2 型糖尿患者の頸動脈病変と頭蓋内動脈血流との関連性—超音波診断法による検討—. 第 44 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2001.

⑫渡邊健太郎, 中野博司, 岡崎恭次, 大内基次, 伊藤 民, 鯉淵 仁, 網代由美子, 鈴木達也, 大庭建三: 頸動脈病変と頭蓋内動脈病変の関連性—超音波診断法による検討—. 第 43 回日本老年医学会学術集会, 2001.

⑬岡崎恭次, 中野博司, 渡邊健太郎, 増谷祐人, 山口 寛, 猪狩吉雅, 矢野 誠, 鈴木達也, 大庭建三: 末梢血 NO_x 測定 of 臨床的意義—臨床像との関連の面からの検討—. 第 43 回日本老年医学会学術集会, 2001.

⑭高井恵美子, 安武正弘, 田中啓治, 佐藤直樹, 山本 剛, 笠神康平, 坏 宏一, 中野博司, 大庭建三, 高野照夫: 高齢者における急性冠症候群の臨床的特徴. 第 43 回日本老年医学会学術集会, 2001.

⑮中野博司, 岡崎恭次, 中谷千瑞子, 工藤律子, 山下直子, 網代由美子, 鈴木達也, 大庭建三: 高齢 2 型糖尿病に対するスタチンの作用—LDL-C との関連性の面より—. 第 43 回日本老年医学会学術集会, 2001.

⑯Okazaki K, Nakano H, Suzuki T, Oba K: Asymmetry of common carotid artery velocity is a marker for cardiovascular disease in elderly patients. The 17th Congress of the International Association of Gerontology, 2001(Vancouver).

⑰Nakano H, Okazaki K, Suzuki T, Oba K: Clinical usefulness of evaluation of pulse wave velocity on stroke incidence. The 17th Congress of the International Association of Gerontology, 2001 (Vancouver).

⑱Nakano H, Okazaki K, Suzuki T, Oba K: Effect of HMG-CoA Reductase Inhibitor on Albuminuria in Elderly Type 2 Diabetic Patients. 14th International Symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism, 2001 (New York).

表 1 対象の背景因子

n	11
年齢	68.2±5.0
収縮期血圧 (mmHg)	135.1±3.7
拡張期血圧 (mmHg)	79.4±2.4
高血圧症	7 (63.6)
糖尿病	7 (63.6)
虚血性心疾患	2 (18.2)
尿素窒素 (mg/dl)	15.4±3.9
血清クレアチニン (mg/dl)	0.98±0.45

Mean±SD, () %

表2 プラバスタチン投与前後における血清脂質の変化

	治療前	治療後	P<
血清総コレステロール (mg/dl)	231.1±21.1	191.7±20.3	0.001
HDL-コレステロール (mg/dl)	51.6±9.4	52.6±12.9	NS
トリグリセリド (mg/dl)	161.2±76.5	144.3±41.7	NS
収縮期血圧 (mmHg)	130.0±15.9	132.5±10.8	NS
拡張期血圧 (mmHg)	82.9±8.5	83.5±4.5	NS
HbA _{1c} (%) *	6.5±0.8	6.9±0.8	0.01

*糖尿病例のみ (n=7)

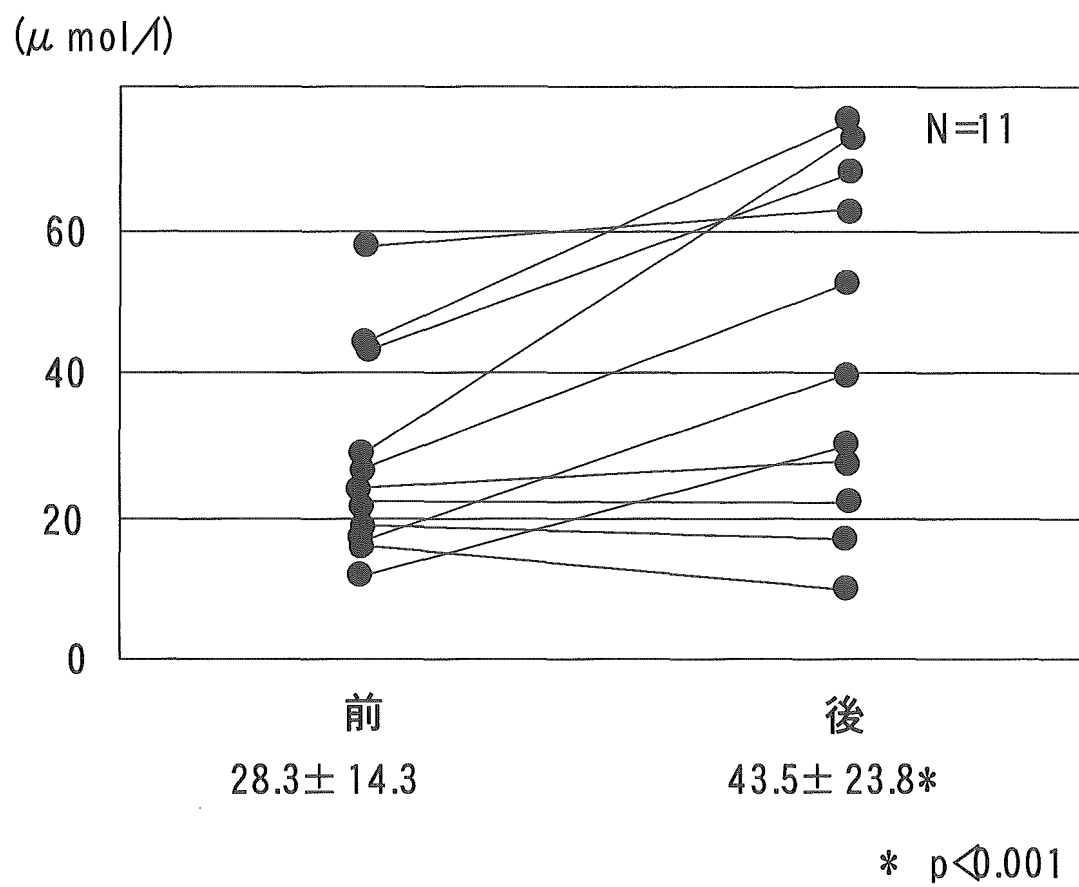


図 1. Pravastatin 治療前後の末梢血 NO_x 値の変化
(mean±SD)

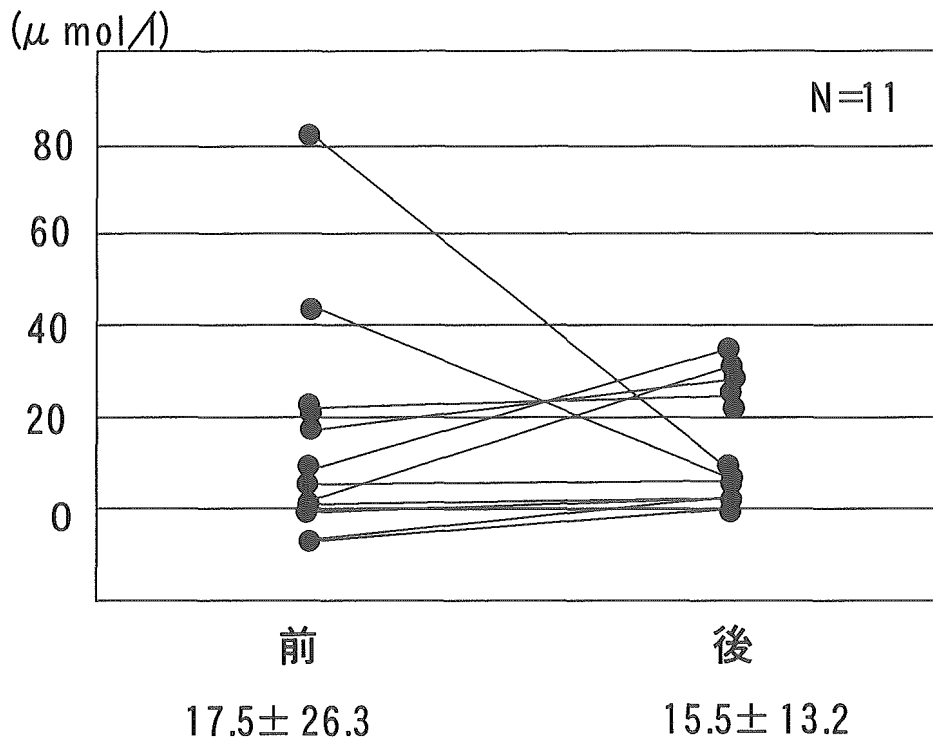


図 2. Pravastatin 治療前後の前腕動脈内皮依存性血管拡張度の変化
(mean±SD)

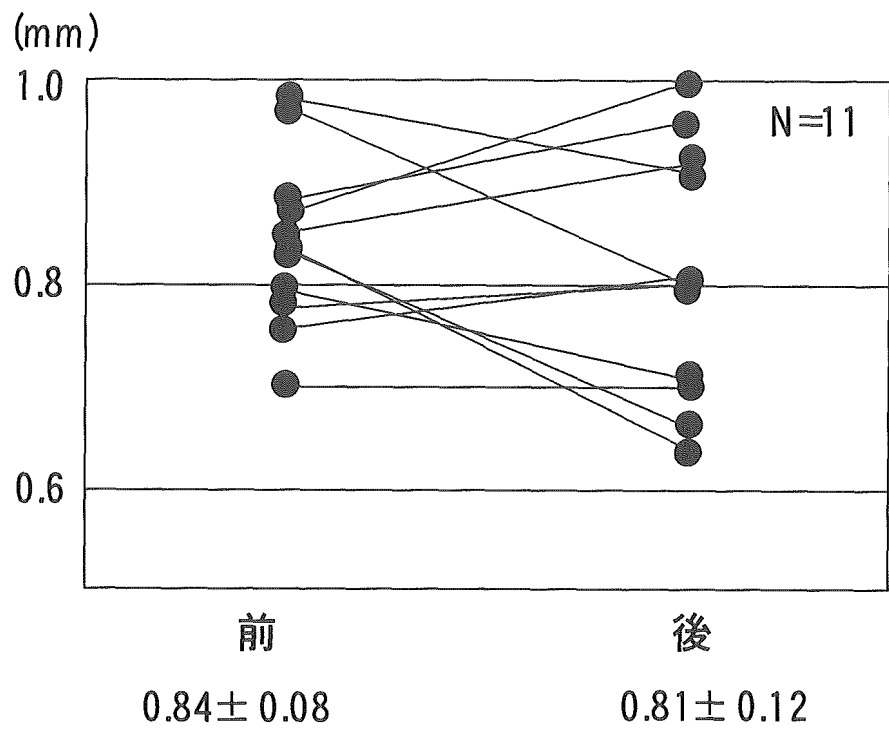


図 3. Pravastatin 治療前後の総計動脈の IMT の変化
(mean±SD)

高齢糖尿病患者における主観的幸福感低下と脳血管障害発症について—3年間の縦断調査による検討

分担研究者 荒木 厚 東京都老人医療センター内分泌科医長

研究要旨：高齢糖尿病患者における心理的因子が動脈硬化性疾患の発症に及ぼす影響については、これまでほとんど検討されていない。そこで、3年間の縦断調査により、心理的因子の一つである主観的幸福感の低下が高齢糖尿病患者の脳血管障害発症の危険因子になるかについて検討した。対象は登録時に脳血管障害のない高齢糖尿病患者376例（平均年齢75歳）である。主観的幸福感は、登録時にPGCモラールスケールを用いて評価した。登録時に脳血管障害のない高齢糖尿病患者376例のうち、3年間の追跡期間で7.6%（25例）が脳血管障害の発症をきたした。追跡期間中脳血管障害発症が認められた群のモラールは 9.8 ± 4.0 点、発症しなかった群のそれは 11.5 ± 4.5 点であり、脳血管障害発症群のモラールは有意に低値であった。多変量解析の結果、モラール低下は脳血管障害発症と関連する有意の独立した危険因子であった。縦断調査により、高齢糖尿病患者の主観的幸福感の低下が脳血管障害発症の独立した危険因子であることが示された。

A. 研究目的

高齢者医療において、主観的幸福感(Well-being)やうつ状態などの心理機能の評価は高齢者総合機能評価(CGA)の中で重要な要素の一つを占めている¹⁾。Type A性格などにみられるストレスが動脈硬化の危険因子である²⁾ことが言われているが、糖尿病患者における心理的因子が動脈硬化性疾患の発症に及ぼす影響については、これまでほとんど検討されていない。われわれは、これまでに高齢糖尿病患者の心理的因子である主観的幸福感(Well-being)をPGCモラールスケールにより評価し、モラールの低

下はADL低下、糖尿病負担感増加、社会サポート低下によってもたらされることを明らかにしてきた³⁾。そこで、3年間の縦断調査により、心理的因子の一つである主観的幸福感の低下が高齢糖尿病患者の脳血管障害発症の危険因子になるかについて検討した。

B. 研究の対象と方法

対象は1997年2月から5月にQOL調査のために登録した臨床的に脳血管障害のない高齢糖尿病患者376例（平均年齢 75 ± 6 歳、男124例、女252例）である。対象の平均糖尿病罹病期間は 14 ± 8 年、平均HbA1c

は $7.7 \pm 1.4\%$ であり、糖尿病治療は食事 117 例、経口剤 210 例、インスリン 49 例である。高齢糖尿病患者の主観的幸福感は、PGC モラールスケール⁴⁾を用いて評価した。

モラールスケールは老いに対する肯定的態度、満足度、心理的安定感の 3 つの要素からなる 17 問の質問(表 1)からなり、肯定的回答に 1 点を配点し、17 点満点である。さらに糖尿病負担感を糖尿病総合負担度(改訂版)(23 問)を用いて評価した。単変量解析では、3 年間の追跡期間中の脳血管障害発症と登録時の PGC モラールスケール、糖尿病総合負担度の各サブスケールとの関連を、t 検定で検討した。また、モラール低下と脳血管障害発症との関連が独立であるかを検討するために、モラール、年齢、性、HbA1c、総コレステロール、中性脂肪、HDL コレステロール、収縮期血圧の 9 つの因子を用いて、Cox 回帰による多変量解析を行った。

C. 研究結果

1)登録時脳血管障害がなかった高齢糖尿病患者 376 例のうち、3 年間の追跡期間で、7.6%(25 例)が脳血管障害(この内脳梗塞 24 例)の発症をきたした。

2)モラールの点数は追跡期間中の脳血管障害の発症が認められた群で 9.8 ± 4.0 点、脳血管障害が発症しなかった群で 11.5 ± 4.5 点であり、追跡期間中に脳血管障害発症群で登録時のモラールは有意に低値であり、主観的幸福感の低下が認められた ($P=0.023$, t 検定, 図 1)。

また、糖尿病負担度と脳血管障害発症との間には、有意の関連は認められなかった。

3)モラール、年齢、性、BMI、HbA1c、総コレステロール、中性脂肪、HDL コレステロール、収縮期血圧の 9 つの因子を用いて、ステップワイズ法の変数選択による Cox 回帰を用いた多変量解析を行うと、7 点以下のモラール低下のみが、追跡期間中の脳血管障害発症と関連する有意の予測因子であった(相対危険度 2.31, 95% 信頼区間 1.02-5.23, $P<0.05$)。また、7 点以下のモラール低値群は、8 点以上のモラールを有する群と比較すると、年齢、性、BMI、HbA1c、総コレステロール、中性脂肪、HDL コレステロール、収縮期血圧を調整した脳血管障害発症の相対危険度は 2.7 倍になることが明らかとなった(図 2)。

すなわち、高齢糖尿病患者においてモラール低値という心理的因子は、従来の動脈硬化性疾患の危険因子とは独立に脳血管障害の危険因子であることが示された。

D. 考察

心理的側面は、高齢糖尿病患者の総合機能評価において重要な位置を占める。高齢者は、その社会的、経済的な要因により、うつ状態になることがあるが、高齢糖尿病患者では、合併症やその治療自体のために、さらに種々の心理的問題を持つことが少なくないからである。

この心理的問題では、一般的なものと糖尿病特異的なものに分けられ、一般的なものはモ

ラールスケールや GDS うつスケールなどで評価され、糖尿病特異的なものは、糖尿病総合負担度などで簡易に、かつ妥当性や信頼性の観点で正確に評価できる⁵⁾。

高齢糖尿病患者のモラール低下は7点以下を低値と定義すると約19%にモラールの低下がみられた。モラール低値の人は、このモラールの質問から考えると、老化に対して肯定的な態度を持つことができなかつたり、生活面で不満があつたり、心理的動揺がみられたりすることを意味する。こうしたモラール低値は、食事、運動、薬物などの糖尿病の治療（セルフケア）の障壁となりうるであろう。

この研究では、3年間の高齢糖尿病患者376名の追跡調査により、このモラール低値が脳梗塞の独立した危険因子であることを明らかにした。

モラール低値と将来の脳血管障害発症とがなぜ関連するかは不明であるが、幾つかの説明が考えられる。まず第1に、モラール低下するとうつ状態になる場合が多いが、うつ状態では血小板機能が亢進しているという報告がある⁶⁾。こうした血小板機能の活性化は、血管の閉塞をきたし脳血管障害につながるかもしれない。第2に、以前よりストレス下では、カテコールアミンなどのホルモン作用を介して、動脈硬化が促進することが言われているので、それによっても説明できるかもしれない。ヒヒをストレス下で飼育すると動脈硬化が促進するという報告もある。第3に、モラール低下などの心理的ス

トレスがある場合、血糖や血圧などが上がり、これが動脈硬化性疾患発症につながったかもしれない。しかし、Cox回帰を用いた多変量解析で、これらの従来の危険因子を調整しても、モラール低値が有意な脳血管障害の予知因子となったのでこの可能性は乏しいと考えられる。第4にモラールが低値の糖尿病患者は登録時に既に無症候性の脳梗塞をきたしており、単にそれが追跡期間中に症候性の脳梗塞をおこしたに過ぎない可能性がある。実際、高齢者では脳梗塞が原因でうつになるvascular depressionになることがありうる⁷⁾。しかし、登録の翌年に脳MRで評価した無症候性脳梗塞とモラールとは有意な関連が見られなかった。したがって、無症候性脳梗塞の関与の可能性は少ないと思われる。

いずれにせよ、高齢糖尿病患者の心理状態の悪化は、脳血管障害という合併症の発症という観点からも、その予後に悪影響を与えそうである。したがって、高齢者糖尿病の治療においては、従来の食事、運動、薬物療法に加えて、高齢者総合評価（CGA）によってストレスや心理状態の評価を行ない、それに基づいて、心理的アプローチを行なうことが重要であると思われる。

E. 結論

縦断調査により、高齢糖尿病患者の主観的幸福感の低下が脳血管障害発症の危険因子であることが示された。

F. 参考文献

1. 荒木厚、室谷ゆかり、井藤英喜：高齢者のQOL評価法．内科 87:229-233, 2001.
2. Rosenman RH, Brand RJ, Jenkins CD, Friedman M, Straus R, Wurm M: Coronary heart disease in the Western Collaborative Group Study. Final follow-up experience of 8.5 years. JAMA 1975; 233:872-877.
3. 荒木厚，出雲祐二，井上潤一郎，高橋龍太郎，高梨薫，手島陸久，矢富直美，冷水豊，井藤英喜：老年糖尿病患者における糖尿病負担感の規定要因．日本老年医学会雑誌 1995; 32 : 797-803.
4. Lawton MP: The Philadelphia geriatric center morale scale: A revision. J Gerontology 1975; 30: 85-89.
5. 荒木厚，出雲祐二，井上潤一郎，高橋龍太郎，高梨薫，手島陸久，矢富直美，冷水豊，井藤英喜：老年者糖尿病における糖尿病総合負担度スケール作成の試み．日本老年医学会雑誌 1995;32 : 786-796.
6. Markovitz JH, Shuster JL, Chitwood WS, May RS, Tolbert LC: Platelet activation in depression and effects of sertraline treatment: an open-label study. Am J Psychiatry 2000;157: 1006-1008.
7. Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB. The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. Arch Gen Psychiatry 1998;55:580-592.

表1 モラールスケールによる主観的幸福感の評価

- 1.今の生活に満足していますか
- 2.現在、去年と同じくらいに元気だと思っていますか
- 3.さびしいと感じることがありますか
- 4.この1年、小さなことを気にするようになったと思いますか
- 5.家族、親戚、友人との行き来に満足していますか
- 6.年をとって前よりひとの役にたたなくなりましたか
- 7.心配だったり、気になったりして眠れないことがありますか
- 8.年をとるといことは若い時に考えていたよりよいと思いますか
- 9.生きていても仕方がないと思うことがありますか
- 10.若い時と比べて今のほうが幸せだと思いますか
- 11.悲しいことがたくさんあると感じますか
- 12.不安に思うことがたくさんありますか
- 13.前よりも腹をたてる回数が多くなったと思いますか
- 14.今生きていることは大変きびしいことだと思いますか
- 15.自分の人生は年をとるに従ってだんだん悪くなってゆくと感じますか
- 16.物事をいつも深刻に受け止める方ですか
- 17.心配事があると、すぐにおろおろする方ですか

はい、いいえで答え、肯定的な反応に1点を配分し、合計点数で判定する

図1 主観的幸福感（モラールスケール）と追跡期間中における脳血管障害発症との関係

モラール(点)

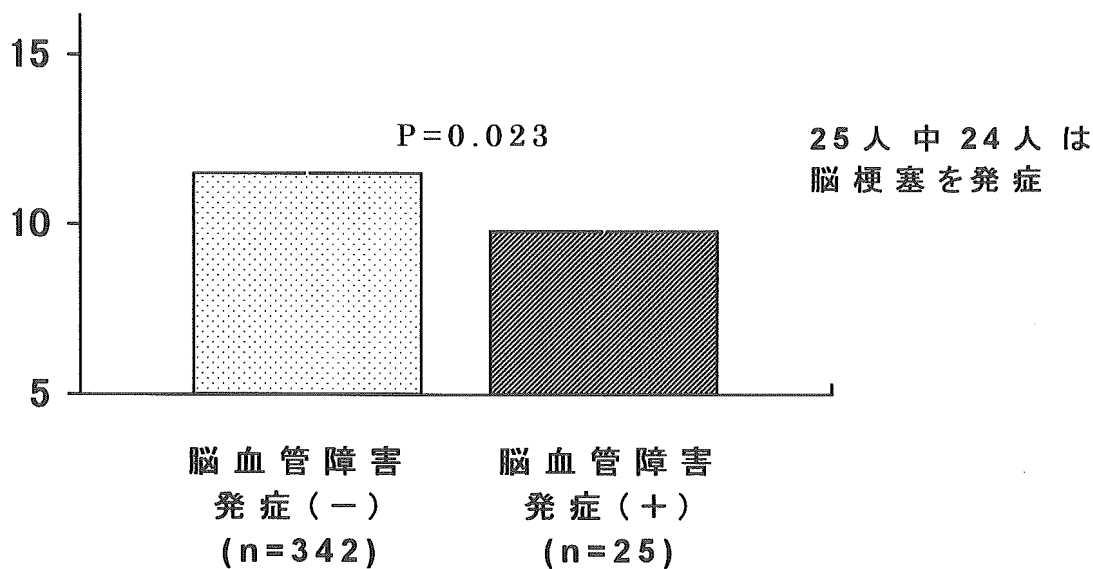
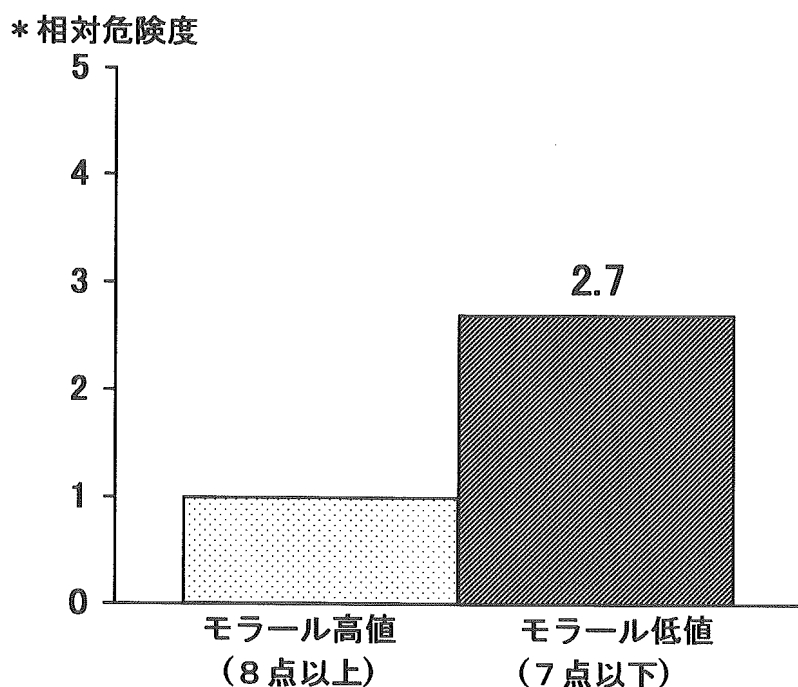


図2 高齢糖尿病患者における登録時のモラールと脳血管障害発症の相対危険度



* Cox比例ハザードモデルを用いて年齢,性,収縮期血圧,総コレステロール,中性脂肪,HDLコレステロール, HbA1C を調整した相対危険度

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 荒木 厚、室谷ゆかり、井藤英喜：高齢者のQOL評価法. 内科 87:229-233, 2001.
2. 荒木 厚、森洋子：高齢者ケアのガイドライン：高血糖、低血糖. Gerontology 13:207-216, 2001.
3. 荒木 厚、井藤英喜：酸化ストレスを避ける食事と長寿. Geriatric Medicine 39:445-449, 2001.
4. 柴田 博、中村丁次、荒木 厚、井藤英喜：長寿食はあるか. Geriatric Medicine 39:469-482, 2001.
5. 荒木 厚：医療と介護における高齢者の見方. クリニカルスタディ 22:1216-1218, 2001.
6. 荒木 厚：高齢者の医療と介護のアセスメント・ツール. クリニカルスタディ 22:1219-1225, 2001.
7. 荒木 厚：高齢者の糖尿病-QOLの視点から 別冊総合ケア「健康寿命」と生活の質, 亀山正邦監修、琵琶湖長寿科学シンポジウム実行委員会編, 医歯薬出版, 東京, 30-34, 2001.
8. 荒木 厚：高齢者のQOL評価. 看護のための最新医学講座第17巻 老人の医療、日野原重明、井村裕夫監修, 井藤英喜編集, 中山書店, 東京, 69-74, 2001.
9. 荒木 厚：高齢糖尿病患者の食事療法：食事の個体差を把握し個別性、柔軟性を重視する. DITN 280:4, 2001.
10. 荒木 厚：高齢糖尿病患者の食欲低下. ドクターサロン 45:657-661, 2001.
11. 荒木 厚：食事療法のあり方：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, 129-134, 2001.
12. 荒木 厚、室谷ゆかり、青柳幸利:QOLの視点から見た高齢者糖尿病の治療. 日本老年医学会雑誌 39:2002 (印刷中).

2. 学会発表

1. 松本美環、荒木 厚、上宮文、風間広仁、堀内敏行、細井孝之:非ケトン性高浸透圧

昏睡に横紋筋融解症を合併した糖尿病の一例. 第33回日本老年医学会関東甲信越地方会, 東京, 3月, 2001.

2. 荒木 厚：(シンポジウム) ADLを保つための老年者糖尿病管理：食事療法のあり方, 第35回糖尿病学の進歩, 広島, 2月, 2001.
3. 荒木 厚、室谷ゆかり、風間広仁、堀内敏行、井上順一郎、服部明德、井藤英喜：高齢糖尿病患者における血中 AGE 濃度と認知機能との関連について. 第44回糖尿病学会年次学術総会, 京都, 4月, 2001.
4. 上宮文、荒木 厚、室谷ゆかり、松本美環、風間広仁、井上潤一郎、堀内敏行、服部明德、井藤英喜：高齢糖尿病患者における主観的幸福感低下と脳血管障害発症について—3年間の縦断調査による検討. 第44回糖尿病学会年次学術総会, 京都, 4月, 2001.
5. 森洋子、関口富士子、高橋麗子、室谷ゆかり、荒木 厚：自己効力感の向上をめざした高齢者における糖尿病教育のクリティカルパス入院の試み. 第44回糖尿病学会年次学術総会, 京都, 4月, 2001.
6. 荒木 厚：(シンポジウム) 自立障害と糖尿病：ADL低下と糖尿病—特に高齢者の問題について. 第44回糖尿病学会年次学術総会, 京都, 4月, 2001.
7. 荒木 厚、室谷ゆかり、風間広仁、堀内敏行、井上順一郎、服部明德、細井孝之、井藤英喜：高齢糖尿病患者の血中 AGE 濃度と認知機能低下との関連. 第43回日本老年医学会総会, 名古屋, 6月, 2001.
8. 高橋光子、森洋子、藤富篤子、室谷ゆかり、荒木 厚：高齢糖尿病患者の食事療法のセルフエフィカシーに及ぼすクリティカルパス教育入院の効果. 第43回日本老年医学会総会, 名古屋, 6月, 2001.
9. 室谷ゆかり、荒木 厚、松本美環、上宮文、風間広仁、井上潤一郎、堀内敏行、服部明德、細井孝之、井藤英喜:高齢糖尿病患者における主観的幸福感低下と脳血管障害発症について—3年間の縦断調査によ

- る検討. 第 43 回日本老年医学会総会, 名古屋, 6 月, 2001.
10. 荒木 厚: (シンポジウム) 高齢者における生活習慣病: 予防治療の最前線: QOL の視点から見た高齢者糖尿病の治療. 第 43 回日本老年医学会総会, 名古屋, 6 月, 2001.
 11. Murotani Y, Araki A, Ohtake T, Hattori A, Kazama H, Horiuchi T, Hosoi T, Orimo H, Ito H: Low well-being is a predictor for development of cerebrovascular disease in elderly diabetic patients. 17th Congress of the International Association of Gerontology, Vancouver, Canada, July 1-5, 2001.
 12. Araki A, Ito H, Murotani Y, Kazama H, Inoue J, Horiuchi T, Hattori A, Hosoi T, Orimo H: Aging, hyperglycemia, and asymptomatic cerebral infarction were associated with cognitive impairment in elderly diabetic patients. 17th Congress of the International Association of Gerontology, Vancouver, Canada, July 1-5, 2001.
 13. Araki A, Murotani Y, Fujikake F, Ito H: Association between serum AGE concentrations and mild cognitive impairment in elderly diabetic patients. 37th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, Glasgow, UK, September 9-13, 2001.

高齢者軽症糖尿病の長期予後に関する研究

分担研究者 飯島 勝矢 東京大学医学部老年病科助手

研究要旨 高齢者軽症糖尿病の長期予後予測における血流依存性血管拡張反応（Flow-mediated dilatation; FMD）の意義について検討した。60 歳以上の患者全体でみると、FMD の低下（<3.5%）は脳心血管イベントの発症と関連していた。さらに、60 歳以上の糖尿病患者（HbA1c6.0 以上 10.0 未満）においても、FMD の低下（<3.5%）が脳心血管イベントの発症と関連している傾向が見られた。高齢者糖尿病患者の予後を考える上で血流依存性血管拡張反応を考慮することは有用であると考えられる。

A. 研究目的

糖尿病における慢性合併症は、網膜症・腎症・神経症の三大合併症だけでなく、動脈硬化性心疾患・脳血管障害・閉塞性動脈硬化症などの大血管症や微小血管症も重要である。これらの疾患に対する治療目的は、微小血管障害の予防とともに冠動脈疾患や脳血管障害などの動脈硬化性疾患の発症を予防することにある。動脈硬化の現象を定量的に評価することができれば、個々の患者の動脈硬化性疾患の発症リスクおよび予後をより鋭敏に予知できることが期待できる。このことは、動脈硬化性疾患の発症頻度が多い高齢者において特に重要であると考えられる。

動脈硬化の発症機転の一つに血管内皮細胞の障害があることが分子生物学的研究により判明した。よって、血管内皮機能の低下は動脈硬化の初期変化として重要な所見である。血管内皮機能は超音波装置によって血流依存性血管拡張反応（Flow-mediated dilatation; FMD）を用いることにより非侵襲的に検出可能である。我々は、糖尿病をはじめ高血圧、高脂血症、肥満などの動脈硬化リスクの重積により血管内皮機能すなわち FMD が低下すること、FMD が頸動脈肥厚など他の動脈硬化検査法と相関すること、中高齢者における FMD の低下が動脈硬化性疾患の発症と関連することなどをすでに報告してきた。FMD

は高齢者の糖尿病患者における動脈硬化性疾患の発症リスクと関連することが考えられる。以上の点を背景として、高齢者糖尿病患者において、血管内皮機能としての FMD と動脈硬化性疾患の発症とに関連があるかどうかを検討することを目的とし、前回中間時期における結果をすでに報告した。今回、さらに約 12 ヶ月間の追跡調査を行い、再評価を施行した。

B. 研究方法

東京大学医学部附属病院外来通院中および入院中に動脈硬化評価目的に FMD を検査された 60 歳以上の症例 121 名を対象とした。各症例の臨床背景は FMD 検査時に調査した。FMD 検査は、超音波装置（東芝、SSA-270A）と 7.5-MHz 末梢血管用プローブを用いて、従来報告している方法により一人の検者が行った。安静時の右上腕動脈（肘より 3-5 cm 上部）血管径、および 5 分間の駆血解除後の反応性充血時血管径を測定し、血管径の増加率を %FMD として表した。

（図 1）

各症例における経過中の脳心血管イベントの発生は、カルテ閲覧および通院中断症例では電話による聞き取りにより調査した。脳心血管イベントは、冠動脈疾患（心筋梗塞、狭心症）、心不全、脳血管障害、末梢血管障害の新規発症および心突然死とした。電話による聞き取りでイベントの発生が疑われた場合、受診医療機関から正確な情報を得た。フォローアップ期間は、平均 54.6 ± 18.3 月（mean \pm SD）であった。

これまでの我々の中高齢者における研究結果から、%FMD 3.5 未満が脳心血管イベント発症リスクとなることが判明しているため、今回も %FMD ≥ 3.5 と %FMD < 3.5 の 2 群に分けて検討した。

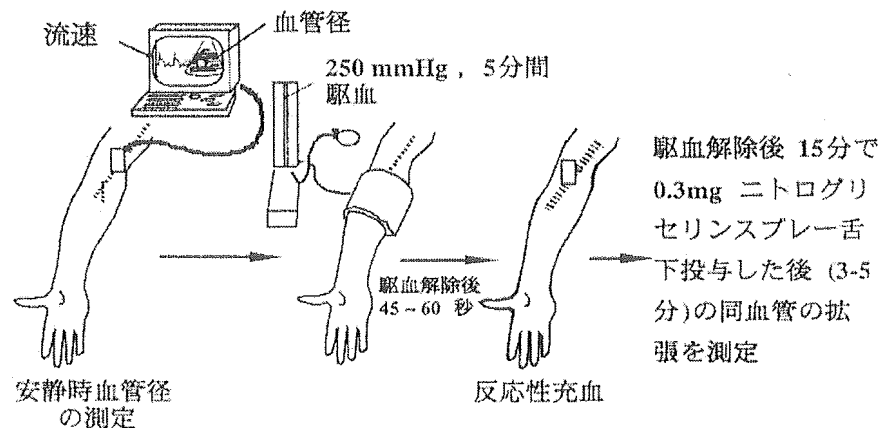


図1 血流依存性血管拡張反応の検査手順

図 1 : 血流依存性血管拡張反応

反応性充血による血流依存性血管拡張反応(Flow mediated dilatation: FMD)は内皮依存性血管拡張反応であると考えられている。内皮障害が動脈硬化発症の最初のイベントであると考えられており、FMD の低下は動脈硬化の初期変化を捉えうると考えられる。

C. 研究結果

60 歳以上の軽度糖尿病症例 (49 名 ; HbA1c6.0 以上 10. 0 未満) を %FMD ≥ 3.5 の群(27 名)と%FMD < 3.5 の群(22 名)に分けた。両群間に年齢(67.9 \pm 6.5 対 68.1 \pm 6.5, mean \pm SD)、性、合併症の頻度、HbA1c などの背景因子には有意差はなかった。前回 (平均約 42 ヶ月間) までの経過では、脳心血管イベントは、%FMD ≥ 3.5 の群では 4 例であったのに対し、%FMD < 3.5 の群では 6 例にみられ、%FMD 低値群で多い傾向があった。さらなる 12 ヶ月間の追跡調査では、脳心血管イベントは%FMD ≥ 3.5 の群では 2 例であったのに対し、%FMD < 3.5 の群では 3 例にみられ、うち 2 人は最終的に心不全により死亡した。(他に、%FMD ≥ 3.5 の群では悪性腫瘍により 3 例が死亡あり) 全経過 (平均約 54 ヶ月間) での追跡調査では、脳心血管イベントは%FMD ≥ 3.5 の群では 6 例であったのに対し、%FMD < 3.5 の群では 9 例にみられ、血流依存性血管拡張反応の不良群で脳心血管イベント発症および心不全死亡数が多かった。生存分析では%FMD < 3.5 の群で、有意差はつかなかったものの、イベント発生が増加する傾向を認めた (Logrank 検定 $p=0.053$)。

D. 考察

今までの追跡調査により、高齢者全体を対象にすると FMD の低下 (<3.5%) が脳心血管疾患の発症リスクと相関があることが判明し、さらに高齢者軽症糖尿病に限定した場合も、FMD の低下 (<3.5%) が脳心血管疾患の発症リスクとなる傾向が見られた。いかなる患者が脳心血管イベントの高リスク患者であるかを簡便に層別化する方法として、FMD を測定することは有用であると考えられる。よって、今後も症例を増やして更なる有意差を検討する必要がある。

今回の予後調査において、平均約 4.5 年間のフォローアップ期間中に、FMD 低下群の多数例に脳心血管イベントの発生および死亡を認めた。これは対象症例の多くが何らかの合併症を有し、しかも半数以上が脳心血管疾患の既往を有する、つまり高リスク症例であることによると思われる。今後は一次予防の検討、合併症のない高齢者軽症糖尿病での検討などが必要である。

FMD 低下の基準を 3.5%未満としたのは、中高齢者全体における検査値の分布で 25 パーセンタイル、75 パーセンタイルがそれぞれ 3.5%、7.0%であったこと、FMD 3.5%未満の群が中高齢者では脳心血管疾患の発症リスクが高かったことによる。今回同様の基準により発症リスクとの関係が示されたわけであるが、高齢者糖尿病患者における高リスクの判定を FMD 3.5%未満とすることが妥当であるか否かは今後の検討を要する。また、FMD 検査は各施設の検査値にも隔たりを認めており、臨床検査として一般化するには現時点では問題が残されているといえる。

動脈硬化度を非侵襲的に計測する方法は他にもいくつか存在し、超音波による頸動脈肥厚、脈波速度、超高速 CT による冠動脈石灰化評価などが挙げられる。非侵襲的かつ簡便な動脈硬化度の測定方法が開発されれば、さらに一般臨床の場で適用しやすい「動脈硬化度を加味した高齢者糖尿病の管理基準」が作成できると考えられる。また、糖尿病患者には大動脈石灰化を伴う症例が多いことから、高齢者糖尿病の長期予後を予測するにあたり、今回の FMD だけでなく、胸腹部 X 線および CT スキャンにおける大動脈石灰化や、血管硬度の指標である指尖脈波との相関をも加味し、今後の脳心血管疾患の発症との関連性をみることも予定している。さらに、われわれは FMD の検査法の改良（例えば自動化による再現性の安定化）などの検討を行っていき、さらに症例数を重ね心血管イベントも含めた長期的予後を検討する予定である。

E. 結論

高齢患者を対象とした長期追跡調査により、脳心血管疾患のイベント発症と血管内皮機能を示す血流依存性血管拡張反応の低下には関連性が確認された。また、その中でも軽症糖尿病患者の予後を考える上で血流依存性血管拡張反応を考慮することは非常に有用であることが示唆された。

F. 健康危険情報

特記すべき事項無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

① Ako J, Takenaka K, Uno K, Nakamura F, Shoji T, Iijima K, Ohike Y, Kim S, Watanabe T, Yoshizumi M, Ouchi Y. Reversible left ventricular systolic dysfunction--reversibility of coronary microvascular abnormality. Jpn Heart J. 2001 May;42(3):355-63.

② Hashimoto M, Kim S, Eto M, Iijima K, Ako J, Yoshizumi M, Akishita M, Kondo K, Itakura H, Hosoda K, Toba K, Ouchi Y. Effect of acute intake of red wine on flow-mediated vasodilatation of the brachial artery. Am J Cardiol. 2001; 88(12):1457-1460.

③ Watanabe T, Yoshizumi M, Akishita M, Eto M, Toba K, Hashimoto M, Nagano K, Liang YQ, Ohike Y, Iijima K, Sudoh N, Kim S, Nakaoka T, Yamashita N, Ako J, Ouchi Y. Induction of nuclear orphan receptor NGFI-B gene and apoptosis in rat vascular smooth muscle cells treated with pyrrolidinedithiocarbamate. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001; 21(11):1738-44.

④ Sudoh N, Toba K, Akishita M, Ako J, Hashimoto M, Iijima K, Kim S, Liang YQ, Ohike Y, Watanabe T, Yamazaki I, Yoshizumi M, Eto M, Ouchi Y. Estrogen prevents oxidative stress-induced endothelial cell apoptosis in

rats. Circulation. 2001; 103(5):724-9.

2. 学会発表

⑤梁 一強, 金 承範, 秋下雅弘, 阿古潤哉, 飯島勝矢, 大池裕美子, 渡辺徳光, 吉栖正雄, 大内尉義. エストロゲンの肥満抑制作用について 第 7 回未病システム学会, 2001.1.19-20, 名古屋

⑥梁 一強, 金 承範, 秋下雅弘, 阿古潤哉, 飯島勝矢, 大池裕美子, 渡辺徳光, 須藤紀子, 長野宏一郎, 吉栖正雄, 大内尉義. Inhibitory effect of estrogen on body weight gain via central estrogen receptor- β in ovariectomized rats. 第 65 回日本循環器学会総会・学術集会, 2001.3.25-27, 京都

⑦Iijima K, Yoshizumi M, Hashimoto M, Akishita M, Kim S, Ako J, Liang YQ, Sudoh N, Watanabe T, Ohike Y, Toba K, Ouchi Y. Effects of Red Wine Polyphenols on Vascular Smooth Muscle Cell Function --Molecular Mechanism of 'French Paradox'. The 5th International Conference on Preventive Cardiology, 2001. 5.27-31, Osaka

⑧Liang YQ, Kim S, Akishita M, Yoshizumi M, Hashimoto M, Ako J, Iijima K, Ohike Y, Watanabe T, Sudoh N, Toba K, Ouchi Y. Estrogen attenuates ovariectomy induced body weight gain through estrogen receptor beta--in the central nervous system (CNS). The 5th International Conference on Preventive Cardiology, 2001. 5.27-31, Osaka

⑨大池裕美子, 吉栖正雄, 阿古潤哉, 飯島勝矢, 金 承範, 渡辺徳光, 梁 一強, 須藤紀子, 長野宏一郎, 大内尉義. バルーン傷害による新生内膜において ADMA 加水分解酵素 DDAH-I の発現が上昇する 第 33 回日本動脈硬化学会総会, 2001.6.7-8, 東京

⑩阿古潤哉, 吉栖正雄, 飯島勝矢, 渡辺徳光, 大池裕美子, 梁 一強, 須藤紀子, 金 承範, 大内尉義. Pyrrolidinethiocarbamate は新生内膜肥厚を抑制する 第 33 回日本動脈硬化学会総会, 2001.6.7-8, 東京