

表3. 通常のコックス回帰を用いた各合併症に対する危険因子の評価(女性)

変数名	虚血性心疾患			脳梗塞			網膜症		
	推定値 (標準誤差)	ハザード比 (95%信頼区間)	p値	推定値 (標準誤差)	ハザード比 (95%信頼区間)	p値	推定値 (標準誤差)	ハザード比 (95%信頼区間)	p値
年齢(歳)	0.031 (0.068)	1.032 (0.904,1.178)	0.642	0.002 (0.043)	1.002 (0.920,1.090)	0.972	-0.004 (0.014)	0.996 (0.969,1.022)	0.742
罹病期間(年)	0.077 (0.055)	1.081 (0.971,1.203)	0.157	-0.062 (0.062)	0.940 (0.832,1.063)	0.324	0.072 (0.014)	1.074 (1.045,1.105)	<0.001
SBP(mmHg)	0.025 (0.028)	1.025 (0.970,1.082)	0.380	0.032 (0.017)	1.033 (0.999,1.067)	0.058	0.013 (0.006)	1.013 (1.002,1.025)	0.027
HbA1c(%)	-0.047 (0.312)	0.954 (0.518,1.758)	0.880	0.181 (0.166)	1.198 (0.866,1.659)	0.276	0.313 (0.054)	1.368 (1.230,1.521)	<0.001
HDL(mg/dl)	-0.043 (0.035)	0.958 (0.894,1.026)	0.219	-0.022 (0.022)	0.978 (0.937,1.021)	0.312	-0.003 (0.006)	0.997 (0.985,1.01)	0.672
LDL(mg/dl)	0.020 (0.013)	1.020 (0.994,1.046)	0.129	-0.015 (0.010)	0.985 (0.965,1.005)	0.134	0.003 (0.003)	1.003 (0.997,1.009)	0.312

表4. WLWモデルを用いた各合併症に対する危険因子の同時評価(男性)

変数名	虚血性心疾患			脳梗塞			網膜症			共通性の場合の推定結果*			
	推定値 (標準誤差)	ハザード比 (95%信頼区間)	p値	推定値 (標準誤差)	ハザード比 (95%信頼区間)	p値	推定値 (標準誤差)	ハザード比 (95%信頼区間)	p値	共通性の 検定 p値	推定値 (標準誤差)	ハザード比 (95%信頼区間)	p値
年齢(歳)	0.073 (0.030)	1.076 (1.015,1.140)	0.014	0.100 (0.038)	1.105 (1.026,1.19)	0.008	-0.018 (0.015)	0.982 (0.953,1.012)	0.243	<0.001	-	-	-
罹病期間(年)	0.001 (0.031)	1.001 (0.942,1.064)	0.966	-0.108 (0.051)	0.898 (0.813,0.992)	0.033	0.059 (0.011)	1.061 (1.039,1.083)	<0.001	<0.001	-	-	-
SBP(mmHg)	0.020 (0.014)	1.021 (0.994,1.048)	0.135	-0.001 (0.016)	0.999 (0.968,1.032)	0.975	0.010 (0.006)	1.010 (0.997,1.023)	0.119	0.623	0.011 (0.005)	1.011 (1.000,1.022)	0.046
HbA1c(%)	0.065 (0.251)	1.068 (0.653,1.745)	0.794	0.290 (0.172)	1.336 (0.953,1.872)	0.093	0.271 (0.060)	1.311 (1.166,1.474)	<0.001	0.710	0.267 (0.060)	1.306 (1.162,1.468)	<0.001
HDL(mg/dl)	-0.023 (0.019)	0.978 (0.943,1.014)	0.222	-0.008 (0.026)	0.992 (0.942,1.044)	0.751	-0.004 (0.007)	0.996 (0.983,1.01)	0.589	0.614	-0.006 (0.006)	0.994 (0.982,1.007)	0.358
LDL(mg/dl)	0.010 (0.004)	1.010 (1.002,1.018)	0.016	-0.005 (0.009)	0.995 (0.977,1.013)	0.569	-0.001 (0.003)	0.999 (0.993,1.006)	0.864	0.085	0.003 (0.002)	1.003 (0.998,1.008)	0.255

\*パラメータの共通性が否定されなかった因子についてイベント間の共通パラメータを示す

表5. WLWモデルを用いた各合併症に対する危険因子の同時評価(女性)

変数名	虚血性心疾患			脳梗塞			網膜症			共通性の推定結果*		
	推定値 (標準誤差)	ハザード比 (95%信頼区間)	p値	推定値 (標準誤差)	ハザード比 (95%信頼区間)	p値	推定値 (標準誤差)	ハザード比 (95%信頼区間)	p値	推定値 (標準誤差)	ハザード比 (95%信頼区間)	p値
年齢(歳)	0.031 (0.083)	1.032 (0.876,1.215)	0.707	0.002 (0.038)	1.002 (0.930,1.078)	0.968	-0.004 (0.014)	0.996 (0.969,1.022)	0.741	-0.003 (0.013)	0.997 (0.971,1.022)	0.803
罹病期間(年)	0.077 (0.029)	1.081 (1.020,1.145)	0.009	-0.062 (0.072)	0.940 (0.817,1.082)	0.319	0.072 (0.015)	1.074 (1.043,1.107)	<0.001	0.070 (0.013)	1.073 (1.045,1.101)	<0.001
SBP(mmHg)	0.025 (0.025)	1.025 (0.976,1.076)	0.326	0.032 (0.015)	1.033 (1.002,1.064)	0.037	0.013 (0.006)	1.013 (1.001,1.026)	0.032	0.016 (0.006)	1.017 (1.006,1.028)	0.003
HbA1c(%)	-0.047 (0.381)	0.954 (0.452,2.014)	0.902	0.181 (0.191)	1.198 (0.824,1.742)	0.343	0.313 (0.051)	1.368 (1.239,1.511)	<0.001	0.304 (0.050)	1.355 (1.228,1.494)	<0.001
HDL(mg/dl)	-0.043 (0.064)	0.958 (0.845,1.085)	0.499	-0.022 (0.030)	0.978 (0.923,1.037)	0.456	-0.003 (0.006)	0.997 (0.985,1.01)	0.684	-0.003 (0.006)	0.997 (0.984,1.009)	0.597
LDL(mg/dl)	0.020 (0.014)	1.020 (0.992,1.048)	0.161	-0.015 (0.008)	0.985 (0.969,1.001)	0.067	0.003 (0.003)	1.003 (0.997,1.009)	0.293	-	-	-

\*、パラメータの共通性が否定されなかった因子についてイベント間の共通パラメータを示す

表6 初回イベント時間までのCox回帰と周辺モデルの比較

	初回イベントまでのCox回帰			LWAモデル			WLWモデル		
	パラメータ 推定値 (標準誤)	ハザード比 95%信頼区間	パラメータ 推定値 (標準誤)	ハザード比 95%信頼区間	パラメータ 推定値 (標準誤)	ハザード比 95%信頼区間			
罹病期間(年)	0.05849 (0.00883)	1.060 1.042-1.079	0.05687 (0.00794)	1.059 1.042-1.075	0.05687 (0.00793)	1.059 1.042-1.075			
収縮期血圧 (mmHg)	0.00937 (0.00446)	1.009 1.001-1.018	0.01038 (0.00421)	1.010 1.002-1.019	0.01046 (0.00421)	1.011 1.002-1.019			
対照群に対する 介入群	0.21896 (0.14488)	1.245 0.937-1.654	0.27901 (0.13434)	1.322 1.016-1.720	0.28603 (0.13416)	1.331 1.023-1.731			
男性に対する 女性	0.30556 (0.14545)	1.357 1.021-1.805	0.25194 (0.13565)	1.274 0.976-1.662	0.23899 (0.13557)	1.270 0.974-1.657			
HbA1c(%)	0.33391 (0.03908)	1.396 1.293-1.508	0.34108 (0.03434)	1.406 1.315-1.504	0.34531 (0.03408)	1.412 1.319-1.512			

# 高齢糖尿病患者での糖尿病合併症の進展

## —糖尿病経過外来データより—

分担研究者

滋賀医科大学内分泌代謝内科 柏木厚典

**要旨** 1996年度滋賀医科大学内科糖尿病経過外来を受診した40歳以上65歳未満で罹病歴5年以上の糖尿病患者（壮年糖尿病群）209名と65歳以上の糖尿病患者（高齢糖尿病群）179名を対象として5年間の経過観察を行った。1996年度受診時には、両群間で性別、罹病期間、肥満度、血清脂質値、糖尿病治療法には有意な差を認めなかったが、高齢糖尿病群では空腹時血糖値が2.1 mg/dl、HbA1c が0.15%有意に低く、収縮期血圧は9mmHg 高く、降圧薬服用率も有意に高かった。経過観察期間を通じて、両群間でこれらの差は変わらなかった。1996年度での糖尿病合併症の頻度は腎症、網膜症ともに両群間で差を認めなかった。観察期間中での、非可逆的な合併症と考えられる顕性蛋白尿、増殖性あるいは光凝固治療の必要とする網膜症の発症を比較したところ、腎症では壮年糖尿病群9.0%、高齢糖尿病群5.6%、網膜症では壮年糖尿病群20.3%、高齢糖尿病群24.3%と共に両群間で有意な差を認めず、糖尿病罹病期間が同じで、血糖コントロールが良好にも関わらず高齢者糖尿病群でも壮年糖尿病群と同程度の合併症の進行を認めることが明らかになった。

### A 研究目的

近年の糖尿病患者数の急激な増加は糖尿病合併症の増加につながり、糖尿病網膜症による失明、糖尿病腎症による血液透析導入者数は年々増加し、大きな社会問題となっている。

網膜症や腎症などの糖尿病細小血管合併症の予防、進行の阻止には厳格な血糖コントロールが重要であることは既にいくつかの大規模な介入試験から明らかになっている。また、

心筋梗塞や脳梗塞などの動脈硬化病変の予防には血糖コントロールに加えて、血圧、血清脂質、肥満、喫煙などのリスクのコントロールも重要になる。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良いのか等、不明な点も多い。

昨年度までの我々の分担研究により明らかになった点は、高齢糖尿病

者でも壮年糖尿病患者と同程度の高脂血症、肥満を合併しており、高血圧も含めた multiple risk factor 合併例も同程度あること、さらに1996年よりの経過観察で、腎症、網膜症ともにその発症進展率に差を認めないことである。

しかしながら、昨年度までの比較では高齢糖尿病群では糖尿病罹病期間が有意に長く、そのために合併症が出現しやすくなった可能性が否定できないことと、合併症として単純性網膜症や微量アルブミン尿を検討すると経過中に改善する症例も多く、合併症の進展と改善の両方の因子を考慮する必要があることが問題点として残った。そこで、本年度では昨年度までの経過観察症例をさらに追跡すると同時に、罹病期間をマッチさせた高齢糖尿病群と壮年糖尿病群を用いて、非可逆的な合併症変化をエンドポイントとして検討した。

## B 研究方法

調査対象：1996年度に滋賀医科大学第三内科が行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179名（男性84名と女性95名）を高齢糖尿病群、受診時40歳以上、65歳未満で、糖尿病罹病歴5年以上の209名（男性116名と女性93名）

を壮年糖尿病群として、2001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を測定し、眼科受診による眼底検査を行った。以後、同一の検査を2001年度まで年一度、毎年行なった。腎症は尿中アルブミン排泄30 mg/day 未満を正常、30-300 mg/day を微量アルブミン尿、300 mg/day 以上を顕性蛋白尿とした。網膜症は正常、単純性網膜症、前増殖性網膜症、増殖性網膜症とし、顕性蛋白尿の出現を腎症のエンドポイント、増殖性網膜症の発症もしくは光凝固療法の施行を網膜症のエンドポイントとして検討した。

## C 成績

### 1996年度初回受診時の比較：

表1に高齢者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した。両群間に性別、罹病期間、BMI、糖尿病治療、血清総コレステロール、HDL-コレステロール、血清中性脂肪値に有意な差を認めなかった。しかしながら、高齢糖尿病群では空腹時血糖値が21 mg/dl、HbA1c が0.15%壮年糖尿病群に比較

して有意に低く、一方、収縮期血圧が9mmHg高く、降圧薬服用率も有意に高かった。

1996年度における糖尿病性腎症および網膜症の有病率及び重症度には高齢糖尿病群と壮年糖尿病群間で差を認めなかった。

合併症の発症進展率の比較：図1に血糖コントロール状況の推移を示した。両群共に2001年度では1996年度と比較して有意なHbA1cの低下を認めたが、観察期間を通じて高齢者糖尿病群で0.1－0.2% HbA1cが低値であった。

表1に経過観察期間内における高齢糖尿病群と壮年糖尿病群での顕性蛋白尿の出現頻度比較を示した。顕性蛋白尿の出現頻度は壮年糖尿病群9.0%、高齢糖尿病群5.6%と両群間で有意な差を認めなかった。しかしながら、微量アルブミン尿を呈する群での比較では壮年糖尿病群で有意に顕性蛋白尿へと進展する率が高かった。

表2に経過観察期間内における高齢糖尿病群と壮年糖尿病群での網膜症の進展の比較を示した。増殖性もしくは光凝固療法の必要な網膜症の出現頻度は壮年糖尿病群20.3%、高齢糖尿病群24.3%と両群間で有意な差を認めなかった。

## D 考察とまとめ

40歳以上65歳未満で罹病歴5年以上の糖尿病患者209名と65歳以上の糖尿病患者179名を対象として5年間の経過観察を行った。網膜症および腎症のエンドポイントとして設定したイベントの5年間における発症率は両群間で差を認めなかった。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、微量アルブミン尿を呈する患者に関しては、顕性蛋白尿へ進展するリスクが高齢者群と壮年群で異なることが示唆され、微量アルブミン尿の段階の腎症の取り扱いに年齢を考慮する必要がある可能性も考えられる。今後、さらに追跡をおこない、顕性蛋白尿から腎機能低下へと進展するリスクについても検討を進めたい。

研究協力者

滋賀医科大学 内分泌代謝内科  
西尾 善彦、前川 聡

## E 研究発表

1: Shimizu S, Maegawa H, Egawa K, Shi K, Bryer-Ash M, Kashiwagi A. Mechanism for differential effect of protein-tyrosine phosphatase 1B on Akt versus mitogen-activated protein kinase in 3T3-L1 adipocytes. *Endocrinology* 2002 143:4563-9.

- 2: Egawa K, Maegawa H, Shi K, Nakamura T, Obata T, Yoshizaki T, Morino K, Shimizu S, Nishio Y, Suzuki E, Kashiwagi A. Membrane localization of 3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1 stimulates activities of Akt and atypical protein kinase C but does not stimulate glucose transport and glycogen synthesis in 3T3-L1 adipocytes. *J Biol Chem* 2002 277:38863-9.
- 3: Sekine O, Nishio Y, Egawa K, Nakamura T, Maegawa H, Kashiwagi A. Insulin activates CCAAT/enhancer binding proteins and proinflammatory gene expression through the phosphatidylinositol 3-kinase pathway in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 2002 277:36631-9.
- 4: Kojima H, Nakamura T, Fujita Y, Kishi A, Fujimiya M, Yamada S, Kudo M, Nishio Y, Maegawa H, Haneda M, Yasuda H, Kojima I, Seno M, Wong NC, Kikkawa R, Kashiwagi A. Combined expression of pancreatic duodenal homeobox 1 and islet factor 1 induces immature enterocytes to produce insulin. *Diabetes* 2002 51:1398-408.
- 5: Nagai Y, Nishio Y, Nakamura T, Maegawa H, Kikkawa R, Kashiwagi A. Amelioration of high fructose-induced metabolic derangements by activation of PPARalpha. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002 282:E1180-90.
- 6: Kanazawa A, Nishio Y, Kashiwagi A, Inagaki H, Kikkawa R, Horiike K. Reduced activity of mtTFA decreases the transcription in mitochondria isolated from diabetic rat heart. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002 282:E778-85.
- 7: Takaya K, Koya D, Isono M, Sugimoto T, Sugaya T, Kashiwagi A, Haneda M. Involvement of ERK pathway in albumin-induced MCP-1 expression in mouse proximal tubular cells. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2003 in press
- 8: Kishi A, Nakamura T, Nishio Y, Maegawa H, Kashiwagi A. Sumoylation of Pdx1 Is Associated with Its Nuclear Localization and Insulin Gene Activation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003 in press
- 9: Sakaue Y, Sanada M, Sasaki S, Kashiwagi A, Yasuda H. Amelioration of retarded neurite outgrowth of dorsal root ganglion neurons by overexpression of PKC delta in diabetic rats. *Neuroreport* 2003 in press
- 10: Hamada K, Matsuura H, Sanada M, Toyoda F, Omatsu M, Kashiwagi A, Yasuda H. Properties of the Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> pump current in small neurons from adult rat dorsal root ganglia. *Brit J Pharmacol* 2003 in press
- 11: Kanasaki K, Koya D, Sugimoto T, Kashiwagi A, Haneda M N-Acetyl-Seryl-Aspartyl-Lysyl-Proline Inhibits TGF-beta-Mediated Plasminogen Activator Inhibitor-1 Expression via Inhibition of Smad Pathway in Human Mesangial Cells *J Am Soc Nephrol* 2003 in pres



表 1

## 臨床 データ

	高齢者糖尿病群	壮年糖尿病群	
N	179	209	
年齢	69.8±4.1	53.3±9.9	
性別 (M/F)	84/95	116/93	N S
罹病期間 (年)	14.7±8.9	14.3±6.5	N S
B M I	23.2±3.4	23.5±3.4	N S
空腹時血糖	151±41	172±59	P<0.001
H b A 1 c	7.32±1.11	7.57±1.14	P<0.05
糖尿病治療 (食事/経口/ I N S)	32/98/49	21/108/80	N S
収縮期血圧	141±19	132±17.2	P<0.001
降圧薬治療 (%)	48.0	24.4	P<0.001
総コレステロール	214±34	212±36	N S
中性脂肪	114±66	117±103	N S
HDL-コレステロール	57.6±14.8	58.3±16.6	N S
腎症 (正/微/顕性) (%)	106/55/17 59.2/30.7/9.5	114/64/31 54.6/30.6/14.8	N S
網膜症 (無/単前増/増殖) (%)	55/52/32 39.6/37.4/23.0	61/52/44 38.9/33.1/28.0	N S

表 2

顕性腎症の出現

<b>壮年糖尿病群</b>	
Normo →▲	$\frac{1}{114}$ (0.88%)
Micro →▲	$\frac{15}{64}$ (23.44%)
<b>Total</b>	<b>9.0%</b>
-----	
<b>高齢者糖尿病群</b>	
Normo →▲	$\frac{4}{106}$ (3.77%)
Micro →▲	$\frac{5}{55}$ (9.09%) #
<b>Total</b>	<b>5.6%</b>

# P < 0.05 vs 壮年糖尿病群

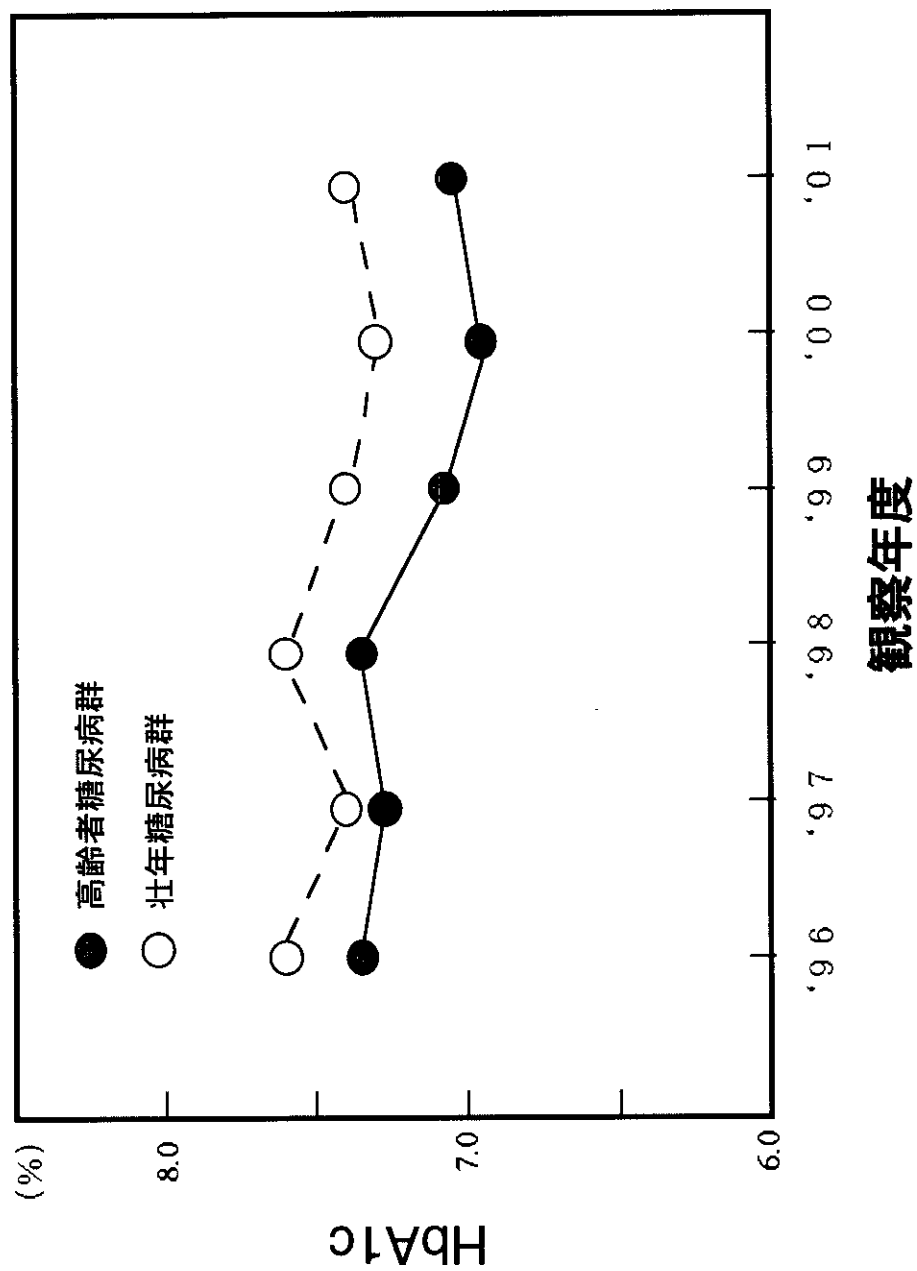
表 3

増殖性網膜症の出現

<b>壮年糖尿病群</b>	
None	$\longrightarrow$ $\blacktriangle$ $\frac{4}{61}$ (6.55%)
Simple/ Prepec	$\longrightarrow$ $\blacktriangle$ $\frac{19}{52}$ (36.54%)
<b>Total</b>	<b>20.3%</b>
-----	
<b>高齢者糖尿病群</b>	
None	$\longrightarrow$ $\blacktriangle$ $\frac{10}{55}$ (18.18%)
Simple/ Prepec	$\longrightarrow$ $\blacktriangle$ $\frac{16}{52}$ (30.77%)
<b>Total</b>	<b>24.3%</b>

図1

### 血糖コントロールの推移



厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

「高齢者糖尿病を対象とした前向き大規模臨床介入研究」班  
分担研究報告書

## 本邦の糖尿病患者における血糖コントロールの経時変化

筑波大学臨床医学系内科（代謝・内分泌）

曾根博仁 山田信博

**研究要旨** 2型糖尿病患者を対象にした欧米以外では初めての大规模臨床介入研究である Japan Diabetes Complications Study (JDACS) の中間データを用いて、ライフスタイル介入が奏功しやすい2型糖尿病患者の特徴の抽出が可能か解析を試みた。本邦の糖尿病患者の血糖コントロールの経時変化を長期的に見ると、若い患者より高齢の患者の方が、あるいは元のコントロールが良かった患者より悪かった患者の方が、血糖コントロールが、より改善したことが示された。今後のさらなる解析により、高齢者に適した生活習慣指導法の開発に資するものと考えられた。

### A. 研究目的

代表的な生活習慣病である2型糖尿病の発症が、食事や運動を始めとするライフスタイル改善によって抑制できることについては、すでに多くのエビデンスがある。しかしすでに発症している2型糖尿病患者の血糖コントロール改善や合併症予防においても、ライフスタイル介入が有効であるかについては比較的短期の小規模臨床研究しかみられていない<sup>1,2)</sup>。そこでライフスタイル介入の有効性を検討し、同時に現代日本の糖尿病患者の現況を正確に把握するために、日本全

国の糖尿病専門施設59カ所の2型糖尿病患者約2000症例を対象にした、欧米以外では初めての大规模臨床介入研究 Japan Diabetes Complications Study (JDACS) が進行中である<sup>3-5)</sup>。JDACSは患者教育に基づくライフスタイル修飾を主な介入手段とした randomized controlled trial (RCT) であり、平成8年度から現在7年目に入りなお進行中である。今回は JDACS の中間データを解析し、ライフスタイル介入が奏功しやすい2型糖尿病患者の特徴が抽出できるかどうかを試みた。

## B. 研究方法

平成7年に全国59ヶ所の糖尿病専門施設外来で経過観察中の、日本糖尿病学会の診断基準に合致する45-70歳の2型糖尿病患者で、安定型HbA<sub>1c</sub>が6.5%以上の者2547名が登録された。登録患者は、生活習慣改善を目指して積極的に介入する「介入群」と、通常の外来管理のみを継続する「非介入群」に無作為割付けされた。介入群の患者に対しては、主治医と協力しながら中央から積極的に糖尿病の管理を行った。介入内容としては、①毎回の外来における主治医による治療・指導強化、②患者教育に精通した専門の糖尿病指導者が、2-4週間に1度くらいの頻度で行う、電話による生活指導、③コントロール不良患者に対する中央からの積極的な重点指導を行った。開始後、血糖コントロール、脂質、血圧、細小血管（網膜症・腎症・神経障害）・大血管合併症などの各評価項目について毎年調査し、細小血管・大血管合併症の発症または進展がみられた時点をエンドポイントとした。

## C. 研究結果

開始時における登録者全体の平均年齢は59.4歳、平均糖尿病罹患年数は11.3年であった。HbA<sub>1c</sub>は介入群と非介入群を比較すると、登録時に介入

群 7.7±1.2%（平均±標準偏差、以下同）、非介入群 7.8±1.4%であったが、2年後は介入群 7.6±1.2%、非介入群 7.8±1.3%と、開始2年目にして両群間に有意差が認められた<sup>3)</sup>。今のところ両群のHbA<sub>1c</sub>差は0.2%と大きくないため、血管合併症の発症・進展率に差は認められておらず、その他の検査指標についても、介入・非介入両群間で、有意な差違を示したものは未だ認められていないが、今後の展開が期待される。

登録時年齢または登録時HbA<sub>1c</sub>値によって登録者を層化した際の、3年間のHbA<sub>1c</sub>変化を表に示した。その結果、全登録者において、60歳より高齢の患者は、60歳以下の患者と比較して、有意にHbA<sub>1c</sub>の改善幅が大きかった。ただし介入群のみで検討すると、この差は有意ではなかった。

一方、登録時HbA<sub>1c</sub>値が7.5%より高い層と7.5%以下の層とで比較すると、介入群・非介入群いずれにおいても、登録時HbA<sub>1c</sub>値が7.5%より高い層では、HbA<sub>1c</sub>の改善を認めたのに対して、7.5%以下の層ではHbA<sub>1c</sub>はむしろ増悪していることが判明した。この登録時HbA<sub>1c</sub>値が7.5%以下の層に見られたHbA<sub>1c</sub>値の上昇度は、介入群と比較して、非介入群で有意に大きかった<sup>10)</sup>。

表 登録時年齢または登録時 HbA<sub>1c</sub> 値によって登録者を層化した際の、その後 3 年間の HbA<sub>1c</sub> の変化 (負の値は HbA<sub>1c</sub> の低下、すなわち改善を示す)

	全対象者(男/女)	介入群(男/女)	非介入群 (男/女)	P 値
登録時年齢 ≤ 60 yr.	-0.03 ± 1.32 (538/424)	-0.06 ± 1.22 (290/207)	0.01 ± 1.42 (248/217)	0.41
60 yr. <	-0.20 ± 1.20 (477/438)	-0.16 ± 1.16 (237/215)	-0.24 ± 1.24 (240/223)	0.35
P 値	0.003	0.20	0.005	
登録時 HbA <sub>1c</sub> ≤ 7.5 %	0.38 ± 0.95 (583/370)	0.30 ± 0.89 (311/197)	0.47 ± 1.00 (272/173)	0.005
7.5 % <	-0.62 ± 1.35 (432/492)	-0.58 ± 1.32 (216/225)	-0.65 ± 1.38 (216/267)	0.43
P 値	0.0001	0.0001	0.0001	

#### D. 考察

ライフスタイル介入は、薬剤やインスリンによる介入と比較して安価であり、低血糖やそのほかの副作用がないという特長もある。比較的少人数で短期間の研究が多いが、糖尿病患者に対する患者教育効果をテーマにした臨床研究を集めた、最近の meta-analysis<sup>2)</sup> によると、介入後平均 0.76% の HbA<sub>1c</sub> の改善がみられている。しかし介入を中止すると、改善幅が速やかに平均 0.26% に減少することも示されており、長期介入継続の必

要性が示唆されている<sup>2, 4)</sup>。

今回の層化解析の結果では、「若い患者より高齢患者の方が」、あるいは「もとのコントロールが良かった患者より悪かった患者の方が」より改善したことを示された。しかし同時に、登録時年齢 60 歳未満の患者群では、3 年間でほとんど改善がみられず、また登録時 HbA<sub>1c</sub> 値が 7.5% 以下の患者群では、かえって増悪を認めたことも判明した。また特にこの登録時 HbA<sub>1c</sub> 値が 7.5% 以下の患者群で検討すると、

介入群の方が、非介入群より有意に増悪幅が少なく、この点で介入の効果が認められた。インスリン自己分泌能では、若年者より明らかに低下しているはずの高齢者の方が、経年的に HbA<sub>1c</sub> がより大きく低下したことの理由は、今回の解析結果からだけでは必ずしも明らかでない。ライフスタイルの観点から考えると、いわゆる壮年期に相当する若年患者は家事や仕事で多忙で、高齢者ほど治療やライフスタイル改善に努める時間的・精神的余裕がなかったのかもしれない。

一方、開始時のコントロールが良かった患者より、悪かった患者の方が HbA<sub>1c</sub> の改善を認めた理由については、もともとコントロールの悪い患者の方が、患者側も医療者側も、より真剣に治療に取り組んだ成果である可能性もある。しかしこれも厳密に証明するためには、今後の詳細な解析が必要である。このような解析を進めることにより、ライフスタイル介入が奏効しやすい患者の特徴が明らかになる可能性があり、より有効な個別生活指導法の開発において重要であると考えられる。また境界型の糖尿病においても、非糖尿病者と比較して、虚血性心疾患や脳血管障害のリスクがすでに上昇していることから考えても、登録時 HbA<sub>1c</sub> 値が 7.5%以下の患者群で

は、かえって HbA<sub>1c</sub> 値の増悪を認めたことは、今後の糖尿病診療を考えていく上で大きな課題である。

## E. 結論

JDCS における本邦の糖尿病患者の血糖コントロールの経時変化を長期的に見ると、若い患者より高齢の患者の方が、あるいはもともとのコントロールが良かった患者より悪かった患者の方がより改善したことが示された。今後は、高齢者と若年者との相違を明らかにすることにより、高齢者により適した生活習慣指導について明らかになる可能性がある。

## 参考文献

- (1) Norris SL, Engelgau MM, Narayan KM. Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care*. 2001; 24:561-87.
- (2) Norris SL, Lau J, Smith SJ, Schmid CH, Engelgau MM. Self-management education for adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of the effect on glycemic control. *Diabetes Care*. 2002; 25:1159-71.
- (3) Sone H, Katagiri A, Ishibashi S, Abe R, Saito Y, Murase T, Yamashita H, Yajima Y, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N. Effects of



lifestyle modifications on patients with type 2 diabetes: the Japan Diabetes Complications Study (JDCS) study design, baseline analysis and three year-interim report. *Horm Metab Res.* 2002; 34(9):509-15.

(4) Sone H, Ito H, Saito Y, Yamashita H, Ishibashi S, Katayama S, Abe R, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N. The long-term effects of self-management education for patients with type 2 diabetes on glycemic control: response to Norris et al. *Diabetes Care.* 2002; 25(11):2115-6.

(5) Sone H, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N. Obesity and type 2 diabetes in Japanese patients. *Lancet.* 2003; 361(9351):85.

## 痴呆を合併した高齢者糖尿病の療養上の問題点に関する研究

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）

一昨年と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、そして、高齢者糖尿病の認知機能障害の特徴として注意力の低下が認められるが、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ることを報告した。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考えられる。今年度はより認知機能障害が進行した重度の痴呆症を合併した高齢者糖尿病における実地医療上の問題点に焦点を当てて検討した。

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

高齢社会の急速な進行に伴い、内科疾患の療養中に痴呆を合併する高齢者が急増している。高齢者糖尿病でも認知機能障害・痴呆を合併する症例が多く見られ、これらの患者では糖尿病の療養の継続自体が困難となる症例をしばしば経験する。私共はこれまで、高齢者糖尿病の早期の認知機能障害について検討してきた（長谷川式簡易知能スケール 18～28）。今回、痴呆症を併発した高齢者糖尿病の臨床的特性、療養上の問題点について検討を行った（長谷川式簡易知能スケール 9～18）。即ち、痴呆を合併した高齢者糖尿病の糖尿病のコントロール、また社会的な管理上の問題点、その対策について検討を行った。

### B. 研究方法

対象は神戸大学医学部附属病院老年内科で加療を行っている高齢者糖尿病で痴呆と診断された患者 17 名（男 3、女 14、平均年齢  $76.5 \pm 7.2$  歳）、および対照として痴呆のない高齢者糖尿病 51 名（男 16、女 35、平均年齢  $70.4 \pm 7.6$  歳）である。糖尿病の臨床指標として、血糖コントロール、細小血管合併症、食事・薬物療法について検討した。痴呆症は神経心理検査（高齢者総合機能評価など）、脳画像診断（MRI/脳血流シンチ）を行ない、DSM-IV の基準にそって原因疾患の診断を行った。アルツハイマー型痴呆にラクナー梗塞や白質病変を合併した症例では、血管病変と認知障害との関連が明らかでないものはアルツハイマ

一型と診断した。また、介護保険の利用、キーパーソンなどの社会的要因、転帰についての検討も行った。

### C. 研究結果

痴呆を合併した高齢者糖尿病では非痴呆患者に比べて有意に高齢であった。また痴呆性的高齢者糖尿病では全例が2型糖尿病であり、罹病期間は10.0±5.6年であった。痴呆性疾患の内訳は13名がアルツハイマー型痴呆、3名が脳血管性痴呆、1名が混合性と診断された。

(1) 認知機能について：非痴呆性糖尿病の認知機能に比べて、痴呆性糖尿病では明らかな低下が見られた(MMS 16.9±3.9, HDS-R 13.7±4.5) (表1)。下位項目の検討では、時間および場所の見当識障害、遅延再生の低下、構成力や注意力の低下が明らかであった。

(2) 糖尿病の臨床指標について：痴呆性糖尿病17例中3例は、痴呆症の経過中に耐糖能障害を合併したもので、血糖コントロールはHbA1c 6.5%と良好であった(表2)。一方、糖尿病の経過中に痴呆を発症した14例ではHbA1c 7.9~11.5%と不良であり、進行した細小血管合併症(前網膜症、症候性神経症、顕性腎症以上)が血糖不良群に多く見られた。治療法では41.2%で経口血糖降下薬、52.9%がインスリン療法を受けていた(対照群でのインスリン使用の頻度との差はなし)。また全例において薬剤の自己管理は困難であった。食事管理は宅配食

やレトルト食品を利用しており、介護施設の入所者においてもその管理は不良であった。また全例で家族の支援が必要であった。糖尿病の経過中に痴呆を発症した14例では家族の支援によっても間食のコントロールができなかった。

(3) ケア、転帰について：10症例で介護保険を利用しており、概ね、家族は介護保険のサービスに満足していた(表3)。介護保険の要介護認定の程度と認知障害(MMS/HDS-R)との間に関連はなかった。療養上のキーパーソンは娘、配偶者、嫁が多く、キーパーソンの不在が3症例でみられ、施設入所が必要であった。2回以上の入退院をくり返した患者が6症例認められ、その原因は感染症が半数を占めていた。

### D. 考察

今回の私共の検討では、痴呆を合併した高齢者糖尿病は非痴呆症例と比べて、より高齢であり、痴呆のタイプはアルツハイマー型痴呆によるものが多かった。これらの症例では近時記憶の低下、見当識障害、構成、注意力の低下が顕著であった。これまで私共は痴呆を合併しない高齢者糖尿病では、非糖尿病患者と比べて、認知機能が低下しており、とくに注意力の低下が強いことを報告してきた。今回の痴呆を合併した高齢者糖尿病でみられた様々な認知機能障害は、痴呆の原因疾患としてアルツハイマー型痴呆に基づくものが多いと考えられた。

痴呆を合併した高齢者糖尿病に対して、家族の支援、また介護保険の様々なサービスを利用したにも拘わらず、食事療法、内服薬の自己管理は全く困難であった。そのため血糖コントロールは不良で、しばしば細小血管合併症を併発し、また感染症の併発などにより、入退院を繰り返していた。またキーパーソンが不在である症例では在宅療養は継続できなかった。

## E. 結論

痴呆を合併した高齢者糖尿病では、様々な社会資源の利用を行っても、食事療法、薬物の自己管理が困難であり、糖尿病コントロールは不良であった。痴呆を合併した高齢者糖尿病の療養には、家族、キーパーソンの教育・支援が極めて重要と再確認された。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

○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

○Nakayama M, Nagata M, Yasuda H, Arisawa K, Kotani R, Yamada K, Chowdhury SA, Chakrabarty S, Jin ZZ, Yagita H, Yokono K, Kasuga M  
Fas/ Fas ligand interactions play an essential role in the initiation of

murine autoimmune diabetes.

Diabetes 51, 1391-1397, 2002

○Kotani R, Nagata M, Moriyama H, Nakayama M, Yamada K, Chowdhury SA, Chakrabarty S, Jin ZZ, Yasuda H, Yokono K

Detection of GAD65-reactive T-cells in Type 1 diabetes by immunoglobulin-free ELISPOT assays.

Diabetes Care 25, 1390-1397, 2002

○Yang B, Sakurai T, Takata T, Yokono K: Effects of lactate/ pyruvate on synaptic plasticity in the hippocampal dentate gyrus.

Neurosci Res 2003, in press.

### 2. 学会発表

○藤平和弘、永田正男、大路 剛、坂田宗昭、小谷玲子、山田克己、横野浩一：高齢者糖尿病性腎症の発症・進展に影響を与える因子解析。第45回日本糖尿病学会、2002

○櫻井 孝、横野浩一：ワークショップ「高齢者糖尿病の管理のありかた」高齢者糖尿病の脳皮質下虚血性病変の解析とその発症機序について。第45回日本糖尿病学会、2002

○小谷玲子、永田正男、藤平和弘、坂田宗昭、大路 剛、横野浩一：高齢者糖尿病におけるインスリン依存性の検討(2)。第44回日本老年医学会、2002

○藤平和弘、永田正男、坂田宗昭、大路 剛、山田克己、小谷玲子、櫻井 孝、