

2) 茂木 七香、金山由美子、三浦久幸、遠藤英俊：高齢者総合診療外来通院中の痴呆患者を対象に開始した、音楽療法の経過についての報告。2002年11月 第3回日本痴呆ケア学会

3) 今井真理、遠藤英俊、三浦久幸、梅本充子、日高美津子、水野裕。痴呆性高齢者における芸術療法の研究
2002年11月 第3回日本痴呆ケア学会

4) 梅本充子、三輪紀久子、小島恵美、

青山美枝、三浦久幸、遠藤英俊。地域在住における軽度痴呆高齢者の介護負担に関する研究 2002年11月 第3回日本痴呆ケア学会

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

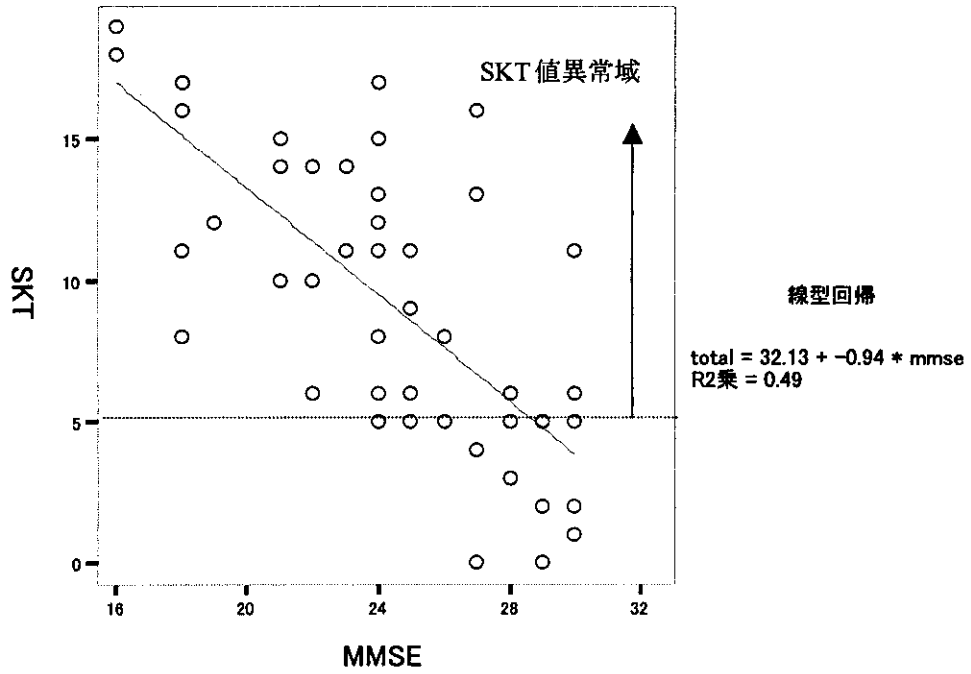
表1 痴呆発症症例

症例	年齢	性別	合併症	痴呆疾患タイプ	糖尿病治療薬 (入院時→退院時)	MMSE	痴呆発症の誘因
Case 1	75	F	高血圧	萎縮型	SU 剤	22→25	低血糖
Case 2	93	M	姿勢時振戦	萎縮型	SU 剤	14→22	血糖低下
Case 3	74	F	歩行障害	血管性	SU 剤	20→24	低血糖
Case 4	70	M	胆道感染症	血管性	なし	13→22	高血糖

表2 Case 1の認知機能検査の推移

	2000/5/18	2000/7/25	2001/6/25
orientation(time)	1	5	3
orientaion(space)	5	3	5
registrastion	3	2	3
calculation	1	3	2
recall	3	1	1
naming	3	2	2
repeat	1	1	1
3-stage command	3	3	3
ready & obey	1	1	1
write & sentence	1	1	1
copy the design	1	1	1
total	20	26	23

図1 MMSEとSKT値との関連



HMG-CoA 還元酵素阻害薬の変更による 脂質および炎症反応の変化に関する研究

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）

高脂血症を有しすでにスタチン療法中の高齢者（n=16; 平均年齢 70.9±6.1 歳）で、総コレステロール値が 220 mg/dl 以上の例を対象に、スタチンを atorvastatin 10mg に変更し平均 125.9±22.0 日観察した。スタチン変更後、LDL コレステロール（LDL-C）および血中 C 反応性蛋白（CRP）は有意に減少したが、末梢血の一酸化窒素代謝産物（NOx）には有意な変動はなかった。また LDL-C の減少幅と CRP の低下幅には正相関を認めたが、NOx の変化幅とは LDL-C ないし CRP いずれの低下幅との間にも一定の関係を認めなかった。

キーワード：HMG-CoA 還元酵素阻害薬，血中 C 反応性蛋白（CRP），末梢血 NOx

A. 研究目的

HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）の投与により、LDL コレステロールが低下すると同時に心血管障害の発症率も低下することが報告された以降^{1,2)}、スタチンの作用に関して様々な研究が行われるようになった。その中でも、疫学的には高コレステロール血症の関与が比較的乏しいとされている脳血管障害の合併率もスタチン投与で低率となること^{3,4)}や、同じ LDL コレステロールレベルの症例においてもプラセボ例に比較してスタチン投与中の例の方が心血管イベントの合併率が低いこと⁵⁾、血清コレステロール値が標準値である例においてもスタチン投与により冠動脈イベントが低率となること⁶⁾などの疫学的事実から、スタチンの抗動脈硬化作用にはコレステロール低下作用以外の作用（pleiotropic effects）があるのではないかと考えら得るようになった。ほぼ同時期に、粥状硬化症は病理学的には「慢性炎症性疾患」であるとの考え

方が提示され⁷⁾、スタチン投与により炎症反応が改善し、この改善は脂質の変化とは独立していること^{8,9)}、炎症反応と冠動脈イベントのリスクは相関しておりスタチンはこのリスクを低下させること¹⁰⁾などが報告され、粥状硬化の指標としての炎症反応（血中 C 反応性蛋白；CRP）の重要性が指摘されるようになった。

スタチンのコレステロール降下作用は、スタチン毎により差があることが知られているが、抗炎症作用もスタチン毎に差があるか否かは不明である。この問題を検討する目的で、我々はすでにスタチン療法中の症例を対象にスタチンの種類を変更し、変更前後の炎症反応の変化につき検討した。

B. 研究方式

対象は、当科外来通院中の 61 歳から 78 歳までの高齢者 16 名で、生活指導、食事療法およびスタチンによる治療後も血清コレステロ

ールが 220 mg/dl 以上の症例である。服用中のスタチンとその 1 日用量は、fluvastatin 30 mg (n=3)、pravastatin 10 mg (n=10) および simvastatin 5 mg (n=3) で、全例 1 年以上の服薬歴を有し、その総コレステロール値は 223 から 270 mg/dl、LDL コレステロール値は 130 から 186 mg/dl であった。患者の同意を得た後、スタチンを atorvastatin 10 mg に変更し、変更前後の血清脂質、高感度 CRP (CRP) および末梢血の一酸化窒素代謝産物 (NOx) を測定した。観察期間は、100 から 172 日、平均 125.9±22.0 日であった。観察期間中は、スタチン以外の薬剤は変更せず、全例臨床症状および一般検査成績に異常は認めなかった。

NOx は、早朝空腹時に静脈血漿採血を行い、末梢血の亜硝酸イオンおよび硝酸イオンを HPLC 法で測定し、この両者の和を NOx とした。亜硝酸イオンは全例 1 μmol/l 以下であったため、実際は硝酸イオン値を NOx 値とした。CRP はネフェロメトリー法で測定した。

本研究対象を含めた多数例の検討で、CRP の歪度は 2.86、尖度は 9.21 (n=114)、NOx の歪度は 4.40、尖度は 29.22 (n=349) で、いずれも右裾広がり分布を呈したため、諸家の報告と同様に⁸⁾統計解析に際してはいずれも対数変換後の値を用いた。

全データはデータベースとしてコンピュータに入力し、SPSS (統計パッケージ Version 11.0; SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) を用いて解析した。本文中のデータの表示は平均値±標準偏差でおこなった。統計は、平均値の比較には対応のある paired-T test を用い、相関性については Spearman 相関係数を用いた。

C. 研究結果

対象の背景因子を表 1 に示した。平均年齢は 70.9 歳で、6 例が 2 型糖尿病を、4 例が高

血圧症を合併していたが、両者を合併する例はなかった。1 例が心筋梗塞の既往を有し、別の 1 例が狭心症で治療中であったが、いずれも観察期間中に胸部症状を含む異常所見は認めなかった。

表 2 に、atorvastatin への変更前後の臨床検査成績の推移を示す。肥満度、血圧、肝機能、尿酸、クレアチニン値および空腹時血糖値に有意な変動はなかった。血清脂質は、総コレステロールおよび LDL コレステロールの両者ともに、atorvastatin に変更後有意に低下したが、HDL コレステロールおよび中性脂肪に変化はなかった。CRP は atorvastatin への変更により有意に低下したが、NOx に変動はなかった。

Atorvastatin への変更前後の脂質の変動幅と CRP の変動幅 (Δ CRP) および NOx の変動幅 (Δ NOx) の相関係数を表 3 に、図 1 には LDL-コレステロールの変動幅 (Δ LDL-C) と Δ CRP との相関を示した。総コレステロールの変動幅 (Δ TC) と Δ NOx との間には $r=0.437$ ($p=0.091$) と正相関を認めた。 Δ LDL-C は、 Δ CRP との間には $r=0.450$ ($p=0.081$) と正相関を認めたが、 Δ NOx との間には相関を認めなかった ($r=0.372$; $p=0.156$)。

D. 考察

今回の対象症例が服用していた fluvastatin、pravastatin および simvastatin は、いずれもコレステロール低下作用に加え、心血管障害の合併頻度の低下作用を有することが報告されているとともに^{1,2,11)}、抗炎症作用を併せ持つことも報告されている^{8-10,12,13)}。スタチンの服用開始後、これらの効果が発現するまでの期間については、心血管イベントについては服用後 6 ヶ月²⁾、炎症反応は、服用開始から 3 日¹⁴⁾ないし 12 週¹⁵⁾で改善すると報告されている。従って、本研究においては atorvastatin への変

更前の検査値は、すでに服用中のスタチンの抗炎症作用を含む諸作用を反映していると考えられると同時に、atorvastatin への変更後の成績は atorvastatin の作用を反映していると考えられた。

本研究では、受診毎に服薬コンプライアンスが良好であることを確認したが、atorvastatin に変更後に総コレステロールおよび LDL コレステロール値が有意に低下している点からも服薬コンプライアンスが良好であったと考えられた。また、スタチン変更前後における臨床症状、一般検査成績および粥状硬化と関連する血圧、尿酸、肥満度に有意な変動はなかったことより、観察期間中に炎症反応の変動に影響を及ぼすような因子はなかったと考えられた。

本研究では 2 つの主要な結果を得た。その 1 つは、すでにスタチン治療中の症例のスタチンを変更しコレステロールをさらに低下させることにより CRP もさらに改善したことであり、もう 1 つは、CRP の改善幅と LDL コレステロールの低下幅が相関したことである。Joukhadar ら¹⁶⁾は、投与前コレステロールレベルをマッチさせた各々 33 例に atorvastatin、simvastatin、pravastatin を投与し、投与前後の凝固および炎症反応を比較した所、これらのいずれの反応についてもスタチンの種類別に差がなかったと報告している。彼らの研究では、simvastatin および pravastatin が各々 40mg と本研究に比べ高用量が用いられている。Jones ら¹⁷⁾は、スタチンはその種類にかかわらず、用量依存性に LDL コレステロール値を低下させると報告しており、これらの点を考慮すると本研究でみられた CRP 改善効果は、スタチンにより抗炎症反応に差があるのではなく、コレステロール低下作用の差そのものが抗炎症作用と関連した結果であり、Joukhadar らの用いた高用量を本研究でも使用した場合

には、CRP の改善幅には差が出なかった可能性も考えられる。一方、Wissen ら¹⁸⁾は、atorvastatin 80mg および simvastatin 40mg と各々高用量を使用して 2 年間比較し、CRP の低下率は 1 年後にすでに atorvastatin 群で有意に低値であったと報告している。彼らの報告から考えると、本研究結果はスタチン自体の抗炎症作用に差による可能性も否定できない。少数例において、スタチンの種類別に諸種の薬効の差異を検討する場合は、背景因子を完全にマッチさせることや多変量解析を行うことは困難であるため、本研究のように同一症例における検討が適していると思われる。しかしながら、本研究以外にこのような研究はない。この問題の解決には、同一症例においてスタチンの種類を変えるのではなく、用量を変えて炎症反応を観察することが必要と思われる。

本研究において CRP の改善幅と LDL コレステロールの改善幅が相関したことは重要な事実である。即ち、粥状硬化症で認められる炎症は軽微なために、現在一般に用いられているレシチン凝集反応やラテックス凝集免疫法による CRP 測定では評価ができないことが多く、LDL コレステロール低下幅で炎症の改善効果の評価が可能であるならば、その臨床的意義は大きいと考えられる。Albert ら¹⁵⁾は、1,702 例を対象とした pravastatin による心血管障害の一次予防介入試験で、LDL コレステロールの変化幅と CRP の変化幅には相関はなかったと報告している。本研究方法が彼らの成績と異なる点は、すでにスタチンを投与中の症例を対象としていることである。即ち、本研究においてはスタチン変更前の検査成績は、すでに投与中のスタチンにより抗炎症作用を受けたものであり、CRP の変化幅はスタチンの初回投与の場合に比べ小さくなると同時に、LDL コレステロールの変化幅と相関したもの

と考えられる。しかし、本結果における LDL コレステロールと CRP の変化幅の相関係数は 0.450 と必ずしも高いものではなかった。この点については、Albert らの報告のように、本来スタチンの抗炎症作用と LDL コレステロール低下作用は関連性が乏しく、その他の因子の影響が大きいことによるためと推察された。

今回の研究においては、末梢血の NO_x の変化についても同時に検討を行った。スタチンの抗炎症作用の機序の一つとして、内皮型一酸化窒素合成酵素(eNOS)の mRNA 合成増加に伴う一酸化窒素(NO)の合成増加作用が考えられている^{19,20)}。本研究では NO の代謝産物としての末梢血 NO_x の変動を検討した。NO はその合成酵素により、恒常型に分類される eNOS および神経系由来の nNOS、誘導型に分類されるマクロファージ型の iNOS に分類され、末梢血 NO_x はこれらの代謝産物である。本研究では、観察期間が比較的短期間であり、臨床的症状、検査成績のいずれからも nNOS および iNOS に変動をきたすような異常はないと考えられた。したがって、本研究における NO_x の変動は eNOS 由来の動脈内皮細胞からの NO を反映していると判断した。本研究では CRP の変化幅と NO_x の変化幅との相関係数は 0.410 と、その関連性は認められなかった。この要因としては、本研究ではすでにスタチン治療中を症例を対象にした事であり、スタチンの eNOS に対する作用にはスタチンの用量や種類に差がないために、atorvastatin への変更でも有意な変化がなかったと思われる。従って、本研究で得られた CRP の改善効果は、eNOS 合成増加によるものではなく、スタチンのその他の pleiotropic effects の作用機序としての、メバロン酸合成阻害に伴う細胞内シグナル伝達蛋白の修飾の阻害²¹⁾や、スタチン毎に作用機序に差があるとされる抗酸化作用^{22,23)}、メバロン酸パスウェイのスタチン

作用部位の下流にあるゲラニールゲラニール化やファルネシレーション化の抑制²⁴⁾などによるもの可能性が考えられ、今後の検討課題と思われた。

E. 結論

高脂血症を有しすでにスタチン療法中の高齢者で、総コレステロール値が 220 mg/dl 以上の例のスタチンを atorvastatin に変更したところ、LDL コレステロールおよび CRP の改善幅に相関を認め、この CRP の改善には NO の関与は認められなかった。

F. 引用文献

1. Scandinavian simvastatin survival study group; Randomised trial of cholesterol lowering in 444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian simvastatin survival study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
2. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, McKillop JH, Packard CJ, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-1307.
3. Pederson TR, Kjekshuts J, Pyorala K, Olsson AG, Cook TJ, Musliner TA, Tobert JA, Haghfelt T: Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Am J Cardiol* 1998; 81: 333-335.
4. Byington RP, Davis BR, Plehn JF, White HD, Baker J, Cobbe SM, Sheoherd J; Reduction of stroke events with pravastatin. The prospective pravastatin pooling (PPP) project. *Circulation* 2001; 103: 387-392.
5. West of Scotland Coronary Prevention Group: Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 1998; 97: 1440-1445.
6. Sacks FM, Pfeffer MA, Moyw LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica J, Arnold JMO, Wun CC, Davis BR: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-1009.

7. Ross R: Atherosclerosis; An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126.
 8. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E, for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) investigators: Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999;100:230-235.
 9. Ridker PM, Rifai N, Lowenthal SP: Rapid reduction in C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation* 2001;103:1191-1193.
 10. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, Flaker GC, Braunwald E, for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) investigators: Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation* 1998;98:839-844.
 11. Peters TK, Muratti EN, Mehra M: Fluvastatin in primary hypercholesterolemia: efficacy and safety in patients at high risk. An analysis of a clinical trial database. *Am J Med* 1994;96(6A): 79S-83S.
 12. Bays HE, Stein EA, Shah AK, Maccubbin DL, Mitchel YB, Mercuri M: Effects of simvastatin on C-reactive protein in mixed hyperlipidemic and hypertriglyceridemic patients. *Am J Cardiol* 2002; 90: 942-946.
 13. Cortello M, Cofrancesco E, Boschetti C, Cortellaro F, Mancini M, Mariani M, Paoletti R: Effects of fluvastatin and bezafibrate combination on plasma fibrinogen, t-plasminogen activator inhibitor and C reactive protein levels in coronary artery disease patients with mixed hyperlipidemia (FACT study). Fluvastatin Alone and in Combination Treatment. *Thromb Haemost* 2000;83:549-553.
 14. Tsunekawa T, Hayashi T, Kano H, Sumi D, Matsui-Girai H, Thakur NK, Egashira F, Iguchi A: Cerivastatin, a hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function in elderly diabetic patients within 3 days. *Circulation* 2001;104:376-379
 15. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM, for the PRINCE investigators: Effect of statin therapy on C-reactive protein levels. *JAMA* 2001; 286: 64-70.
 16. Joukhadar C, Klein N, Prinz M, Schrolnberger C, Vukovich T, Wolzt M, Schmettere L, Dorner GT; Similar effect of atorvastatin, simvastatin and pravastatin on thrombogenic and inflammatory parameters in patients with hypercholesterolemia. *Thromb Haemost* 2001;85:47-51.
 17. Jones P, Kafonek S, Laurara I, Hunninghake D, for the CURVES investigators: Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (The CURVES Study). *Am J Cardiol* 1998; 81: 582-587.
 18. van Wissen S, Trip MD, Smilde TJ, de Graaf J, Stalenhoef FH, Kastelein JJP: Differential hs-CRP reduction in patients with familial hypercholesterolemia treated with aggressive or conventional statin therapy. *Atherosclerosis* 2002; 165: 361-366.
 19. Delanty A, Vaughan CJ: Vascular effects of statins in stroke. *Stroke* 1997; 28: 2315-2320.
 20. Laufs U, Fata VL, Plutzky J, Liao JK: Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998; 97: 1129-1135.
 21. Hess DC, Demchuk AM, Brass LM, Yatsu FM: MHG-CoA reductase inhibitors (statins) : A promising approach to stroke prevention. *Neurology* 2000; 54:790-796.
 22. Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, Newton RS: Atorvastatin and gemfibrozil metabolites, but not the parent drugs, are potent antioxidants against lipoprotein oxidation. *Atherosclerosis* 1998;138:271-280.
 23. Rikitake Y, Kawashima S, Takeshita S, Yamashita T, Azumi H, Yasuhara M, Nishi H, Inoue N, Yokoyama M: Anti-oxidative properties of fluvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, contribute to prevention of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis* 2001; 154: 87-96.
 24. Rogers MJ; Statins; lower lipids and better bones ? *Nature Med* 2000; 6: 21-22.
- G. 研究発表
1. 論文発表
 - ① Suzuki T, Oba K, Igari Y, Matsumura N, Inuzuka Y, Kigawa Y, Matsuura Y, Ajiro Y, Okazaki K, Nakano H: Relation of apolipoprotein(a) phenotypes to diabetic retinopathy in elderly type 2 diabetes. *J Nippon Med Sch* 69 : 31-38,2002.
 - ② 潤瀉由美子, 中野博司, 大庭建三: 高齢者糖尿病の治療上の問題:薬物療法上の注意点. *Diabetes Frontier* 13 : 353-356, 2002.

- ③ 鈴木達也, 猪狩吉雅, 大庭建三: NAG (N-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼ). 日本臨床 60 (増刊号 8): 586-591, 2002.
- ④ 中野博司, 大庭建三: 高齢者糖尿病の疫学. 日本臨床 60 (増刊号 9): 731-739, 2002.
- ⑤ 中野博司, 大庭建三: 高齢者の血糖管理. 今月の治療 10: 1190-1192, 2002.
2. 学会発表
- ⑥ 鈴木達也, 二見章子, 伊藤 民, 松村典昭, 猪狩吉雅, 木川好章, 犬塚有紀, 奥山 裕, 中野博司, 大庭建三: 虚血性心疾患 (IHD) と血清 Lp(a) フェノタイプ別の影響について—年齢, 性別よりの検討—. 第 99 回日本内科学会講演会, 2002.
- ⑦ 中野博司, 岡崎恭次, 渡邊健太郎, 安岡比呂子, 高橋 央, 中谷千瑞子, 岡村弘次郎, 山口 寛, 水野重芳, 大庭建三: 末梢血 NOx 測定の臨床的意義—断面調査における有用性の検討—. 第 99 回日本内科学会講演会, 2002.
- ⑧ 岡崎恭次, 福長麻美, 工藤律子, 山下直子, 増谷祐人, 渡邊健太郎, 矢野 誠, 鈴木達也, 中野博司, 大庭建三: 2 型糖尿病の腎症早期指標としての末梢血 NOx 測定の意義. 第 99 回日本内科学会講演会, 2002.
- ⑨ Nakano H, Matsumura N, Watanabe K, Igari K, Okazaki K, Suzuki T, Oba K: The fluctuation of plasma concentration of C-reactive protein by change of statins. 26th International Congress of Internal Medicine. 2002.
- ⑩ 渡邊健太郎, 岡崎恭次, 中野博司, 高井恵美子, 大内基司, 安岡比呂子, 斎藤好史, 瀧淵由美子, 鈴木達也, 大庭建三: 老年者の頭頸部超音波検査の検討—内皮依存性血管拡張反応との関連の面からの検討—. 第 44 回日本老年医学会学術集会, 2002.
- ⑪ 鈴木達也, 二見章子, 伊藤 民, 犬塚有紀, 松村典昭, 猪狩吉雅, 木川好章, 奥山 裕, 中野博司, 大庭建三: 虚血性心疾患の合併と血清 Lp(a) フェノタイプ別の影響について. 第 44 回日本老年医学会学術集会, 2002.
- ⑫ 岡崎恭次, 渡邊健太郎, 中野博司, 福長麻美, 工藤律子, 山下直子, 増谷祐人, 矢野誠, 鈴木達也, 大庭建三: 末梢血 NOx 測定の臨床的意義—高齢 2 型糖尿病における検討—. 第 44 回日本老年医学会学術集会, 2002.

表 1. 対象の背景因子

症例数 (男/女)	16 (2/14)
年齢 (歳)	70.9±6.1
2 型糖尿病	6 (37.5%)
食事療法	3
glimepiride	1
NPH insulin	2
高血圧症	4 (27.3%)
α 遮断薬	1
Ca 拮抗薬	2
α 遮断薬+ Ca 拮抗薬	1
心筋梗塞	1 (6.3%)
狭心症	1 (6.3%)
脳梗塞	0

(Mean ± SD)

表 2. Atorvastatin への変更前後の成績

	変更前	変更後	P-Value
Body mass index (kg/m ²)	23.8±2.9	24.3±2.8	0.212
収縮期血圧(mmHg)	134.8±15.7	130.6±15.6	0.315
拡張期血圧(mmHg)	77.8±8.3	79.0±10.1	0.621
GOT (IU/l)	25.6±14.4	25.9±11.8	0.842
GPT (IU/l)	25.7±21.5	24.4±19.9	0.322
尿酸(mg/dl)	5.5±0.7	5.2±0.8	0.096
Creatinine (mg/dl)	0.83±0.13	0.86±0.17	0.257
空腹時血糖値(mg/dl)	112.3±29.3	110.8±33.1	0.555
総コレステロール(mg/dl)	252.3±14.4	191.3±21.6	0.001
LDL-コレステロール(mg/dl)	155.9±17.8	107.7±17.5	0.001
HDL-コレステロール(mg/dl)	57.9±12.3	56.1±14.0	0.227
中性脂肪(mg/dl)	141.4±56.0	148.0±73.5	0.621
CRP (ng/ml)	1637.6±1883.9	930.4±1382.1	0.003
NOx (l mol/l)	50.0±33.8	50.4±30.5	0.961
ln-CRP	6.83±1.09	6.06±1.16	0.002
ln-NOx	3.73±0.61	3.78±0.51	0.662

(Mean ± SD)

表 3. Atorvastatin への変更前後の変化幅の相関係数

	Δ TC	Δ LDL-C	Δ HDL-C	Δ TG	Δ ln-CRP
Δ LDL-C	0.504*				
Δ HDL-C	0.323	0.038			
Δ TG	0.671**	0.290	0.066		
Δ ln-CRP	0.211	0.450 ⁺	-0.330	0.252	
Δ ln-NOx	0.437 ⁺	0.372	-0.407	0.200	0.410

⁺ p<0.1, * p<0.05, ** p<0.01

$\Delta \ln\text{-CRP}$

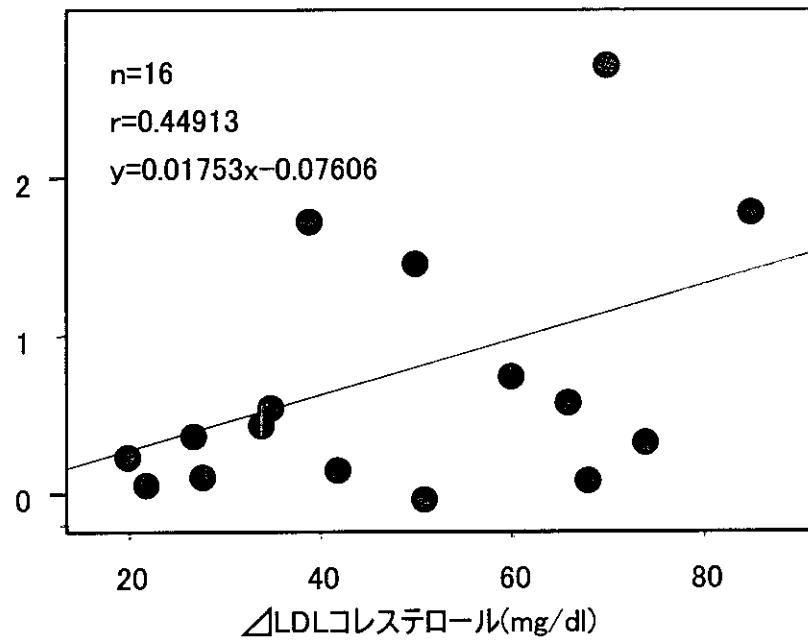


図1. CRPの変化幅 ($\Delta \ln\text{-CRP}$) と LDL コレスレロールの変化幅 (ΔLDL コレステロール) の相関

厚生科学研究費補助金（長寿科学研究事業）
分担研究報告書

高齢糖尿病患者における血清 Interleukin-6 と
血漿ホモシステイン濃度との関連について

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：

Interleukin-6 (IL-6) は炎症の指標の 1 つであり、ホモシステイン (Hcy) は血管内皮を傷害し、ともに動脈硬化との関連が想定される。高齢糖尿病患者の血中 IL-6 濃度を測定し、血中 Hcy 濃度との関連について検討した。対象は高齢糖尿病患者 261 例（平均年齢 76 歳）である。血清 IL-6 は ELISA 法、血漿 Hcy は HPLC 蛍光法で測定した。高齢糖尿病患者の血清 IL-6 濃度は高感度 CRP、HbA1C、BMI、IRI、喫煙、ADL 低下と有意の関連を示したが、年齢、血圧、血清脂質とは関連が認められなかった。血清 IL-6 濃度と血漿 Hcy 濃度とは有意の正相関を示し、重回帰分析により、Hcy と CRP は共に血清 IL-6 濃度と関連する独立した因子であった。高齢糖尿病患者の血清 IL-6 濃度は炎症や Hcy による血管障害を反映する指標となりうる可能性がある。

A. 研究目的

Interleukin-6 (IL-6) は CRP などとともに炎症の指標の 1 つであり、動脈硬化性疾患と関連も注目されている。一方、われわれは、これまでに高齢糖尿病患者の血中ホモシステイン濃度は症候性および無症候性脳梗塞などの動脈硬化性疾患と関連することを報告してきた^{1,2}。高齢者糖尿病における IL-6 濃度がホモシステインを含めた動脈硬化の危険因子と関連するかについては、これまでほとんど検討されていない。

そこで、高齢糖尿病患者の血中 IL-6 濃度を測定し、血漿ホモシステイン、血糖コントロール、高感度 CRP などの動脈硬化性疾患の危険因子との関連について検

討した。

B. 研究の対象と方法

対象は外来通院中の高齢糖尿病患者 261 例（平均年齢 76±5 歳、男 92 例、女 169 例）である。平均罹病期間は 15±8 年、治療は食事 81 例、経口剤 142 例、インスリン 34 例である。血清 IL-6 濃度は EIA 法で、血漿ホモシステイン濃度は HPLC 蛍光法で測定した³。血清 IL-6 濃度と基本属性、喫煙、HbA1C、血清脂質、血圧、血漿ホモシステイン、ビタミン（葉酸、B12、B6）などとの関連は Spearman の相関で検討した。

さらに、重回帰分析により血清 IL-6 濃度と血漿ホモシステイン濃度との関連を、年齢、性、HbA1C、

BMI、CRP、老研式 ADL、喫煙の 7 つの因子を補正して検討した。

C. 研究結果

- 1) 高齢糖尿病患者の血清 IL-6 濃度 (pg/ml) の分布は 0.15 から 187 であり、4 分位は 0.39、0.625、1.09 であった。
- 2) 血清 IL-6 濃度は、炎症の指標である高感度 CRP ($r=0.33$, $p<0.001$) や喫煙 ($r=0.18$, $p<0.01$) と有意の関連を示した (表 1 と図 1)。
- 3) 血清 IL-6 濃度は HbA1c、($r=0.15$, $p<0.05$)、IRI ($r=0.16$, $p<0.05$)、BMI ($r=0.17$, $p<0.01$)、老研式 ADL ($r=-0.33$, $p<0.001$) と有意の相関を示し (表 1、図 2、図 3)、高血糖、高インスリン血症、肥満、身体活動度低下の患者で増加を示した。しかし、IL-6 濃度は年齢、性、治療法、血圧、血清脂質、脳梗塞とは有意な関連を認めなかった。
- 4) 血清 IL-6 濃度は血漿ホモシステイン ($r=0.27$, $p<0.001$) 濃度とは有意の関連を認め、ホモシステイン濃度が高くなるほど、IL-6 濃度は高値を示した (図 4)。血清 IL-6 濃度は、ホモシステインの代謝と関係する血清葉酸 ($r=-0.14$, $p<0.001$) やビタミン B6 ($r=-0.28$, $p<0.001$) とも関連を示した。また、MTHFR 遺伝子多型の AA 型の IL-6 濃度は、VV 型と比べて有意の高値を示した (図 5)。
- 5) 重回帰分析により、年齢、性、HbA1c、BMI、喫煙、老研式 ADL を補正しても、対数変換した血漿ホモシステイン ($p<0.01$) と CRP ($p<0.01$) は、対数変換した血清 IL-6 濃度と関連する有意な独立した因子であることが明らかと

なった (表 2)。

すなわち、この結果は、高齢糖尿病患者の血清 IL-6 濃度は炎症を反映するだけでなく、ホモシステインによる血管障害を反映する指標であることを示唆する。

D. 考察

本研究では、血中ホモシステイン濃度は炎症の指標である IL-6 濃度と関連があるという結果が得られた。この結果は、ホモシステインによる活性酸素産生を介する血管内皮障害⁴、動脈硬化における炎症機転を反映していると考えられる。同様に、血管内皮を傷害すると思われる喫煙や HbA1c も IL-6 濃度と関連が認められている。

また、ホモシステイン濃度と IL-6 濃度との関連は、インスリン抵抗性を介しているかもしれない。最近、血中 IL-6 は体脂肪量と関連し、インスリン抵抗性と関連することが報告されている⁵。実際、われわれの結果でも、血中 IL-6 濃度は、血中インスリン (IRI) 高値、BMI 高値、ADL 低下といったインスリン抵抗性が高くなる状態で高くなっている。動脈硬化の一つの過程とも言える動脈の炎症がおこるようなインスリン抵抗性が高い状態では、血中の IL-6 濃度とホモシステイン濃度の両者が高くなっている可能性が考えられる。

本研究では、MTHFR の AA 型の IL-6 濃度は、VV 型と比べて高値であった。MTHFR の VV 型の方が葉酸欠乏との相互作用によりホモシステインの高値となり、動脈硬化性疾患と関連するとの報告がある⁶ので、この結果とは、

予想に反するものであった。今後、この MTHFR の多型と IL-6 濃度との関連の機序について検討を要する。

また、ホモシステイン濃度は葉酸投与により、減少させることが明らかになっているので、葉酸投与により、IL-6 濃度や高感度 CRP などが減少させることかできるかどうかについても将来検討すべき課題と考えられる。

E. 結論

高齢糖尿病患者の血清 IL-6 濃度は炎症や Hcy による血管障害を反映する指標となりうる可能性がある。

F. 参考文献

1. Araki A, Sako Y, Ito H: Plasma homocysteine concentrations in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: effect of parenteral methyl- cobalamin treatment. *Atherosclerosis* 1993; 103: 149-157.
2. Araki A, Ito H, Majima Y, Hosoi T, Orimo H: Association between plasma homocysteine concentrations and asymptomatic cerebral infarction or leukoaraiosis in elderly diabetic patients. *Geriatrics and Gerontology International* 2003; 3: (in press).
3. Araki A, Sako Y: Determination of free and total homocysteine in human plasma by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J Chromatogr* 1987; 422: 43- 52.
4. Starkebaum G, Harlan JM: Endothelial cell injury due to copper-catalyzed hydrogen peroxide generation from homocysteine. *J Clin Invest* 1986;77:1370-1376
5. Vozarova B, Weyer C, Hanson K, Tataranni PA, Bogardus C, Pratley RE: Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion. *Obes Res* 2001; 9: 414-417.
6. Ma J, Stampfer MJ, Hennekens CH, Frosst P, Selhub J, Horsford J, Malinow MR, Willett WC, Rozen R. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, plasma folate, homocysteine, and risk of myocardial infarction in US physicians. *Circulation* 1996; 94: 2410-2416.

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 荒木厚、井藤英喜：高齢者糖尿病と QOL. *Diabetes Frontier* 13:330-336, 2002.
 2. 荒木厚：脱水. *Gerontology* 14:279-283, 2002.
 3. 荒木厚：糖尿病骨減少症に対する薬物療法. *Geriatric Medicine* 40:621-624, 2002.
 4. 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* 39:396-399, 2002.
 5. 高橋光子、荒木厚、井藤英喜：高齢者における簡易栄養食事指導の試み. *日本老年医学会雑誌* 39:527-532, 2002.
 6. Araki A, Ito H: Asymptomatic cerebral infarction on brain MR images and cognitive function in elderly diabetic patients. *Geriatrics and Gerontology International* 2: 206-214, 2002.
 7. Araki A, Ito H, Majima Y, Hosoi T, Orimo H: Association between plasma homocysteine concentrations and asymptomatic cerebral infarction or leukoaraiosis in elderly diabetic patients. *Geriatrics and Gerontology International* 3: 2003 (in press).
 8. Araki A, Ito H, Hosoi T, Orimo H: Plasma homocysteine and cognitive function in elderly patients with diabetes mellitus. *Geriatrics and Gerontology International* 3: 2003 (in press).
- 前線, 高齢者の糖尿病の治療. 第 42 回日本糖尿病協会総会, 東京, 5月19日, 2002.
4. 荒木厚、服部明德、井上潤一郎、堀内敏行、細井孝之、井藤英喜：高齢糖尿病患者における血清 Interleukin-6 と老年医学的総合評価. 第 44 回日本老年医学会総会, 東京, 6月14日, 2002.
 5. 荒木厚、高橋龍太郎、桑島巖：高齢糖尿病患者における大動脈脈波速度と 24 時間血圧との関連について. 第 25 回日本高血圧学会, 東京, 9月12日, 2002.
 6. Araki A:(招待講演) Homocysteine and diabetes mellitus. the National Homocysteine Study Group Meeting in Indonesia, Jakarta, Indonesia, July 13, 2002.

2. 学会発表

1. 荒木厚、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血清 Interleukin-6 とホモシステイン濃度との関連について. 第 45 回糖尿病学会年次学術総会, 東京, 5月19日, 2002.
2. 荒木厚：(ワークショップ) 高齢者糖尿病の管理のありかた, QOL, ADL 低下予防から考える. 第 45 回糖尿病学会年次学術総会, 東京, 5月19日, 2002.
3. 荒木厚：(シンポジウム) 糖尿病治療の最

表 1

血清IL-6と他の因子との相関係数(Spearman)

	相関係数	有意確率
年齢	0.06	P=0.370
BMI	0.17	P=0.005
HbA1c	0.15	P=0.017
IRI	0.16	P=0.030
s-CPR	0.11	P=0.127
CRP	0.33	P<0.001
喫煙	0.18	P=0.004
ホモシステイン	0.27	P<0.001
老研式ADL	-0.22	P<0.001
PGCモラール	-0.06	P=0.350
MMSE	-0.11	P=0.078

表 2

Log(IL-6)を説明する因子(重回帰分析)

	t値	有意確率
年齢	0.883	P=0.379
性	0.455	P=0.650
BMI	0.054	P=0.957
HbA1c	1.464	P=0.146
老研式ADL	-0.495	P=0.621
喫煙	0.417	P=0.678
Log(ホモシステイン)	2.682	P=0.008
Log(CRP)	3.715	P=0.008

図 1

高齢糖尿病患者の血清IL-6濃度とCRP濃度

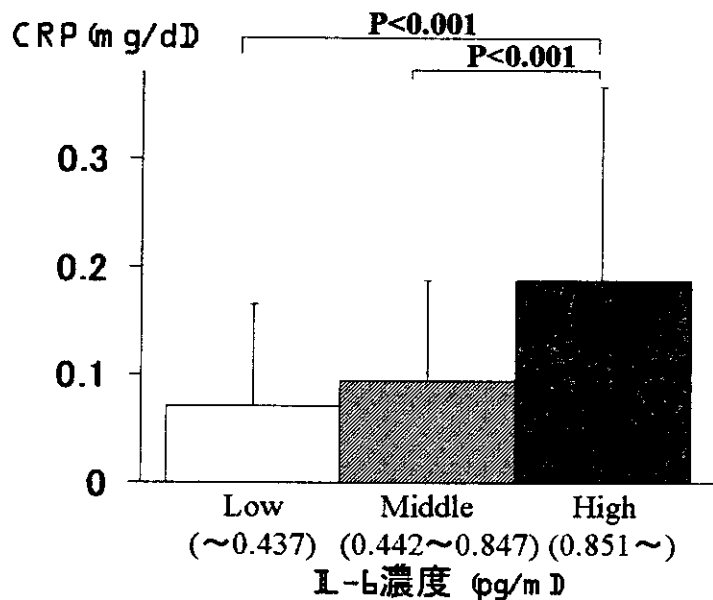


図 2

高齢糖尿病患者の血中IL-6とHbA1c、IRI

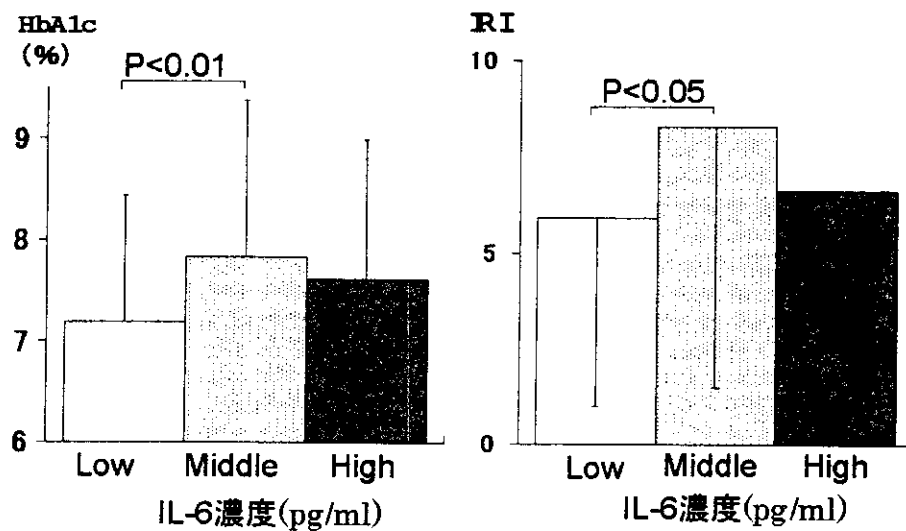


図 3

高齢糖尿病患者の血清IL-6と老研式ADL

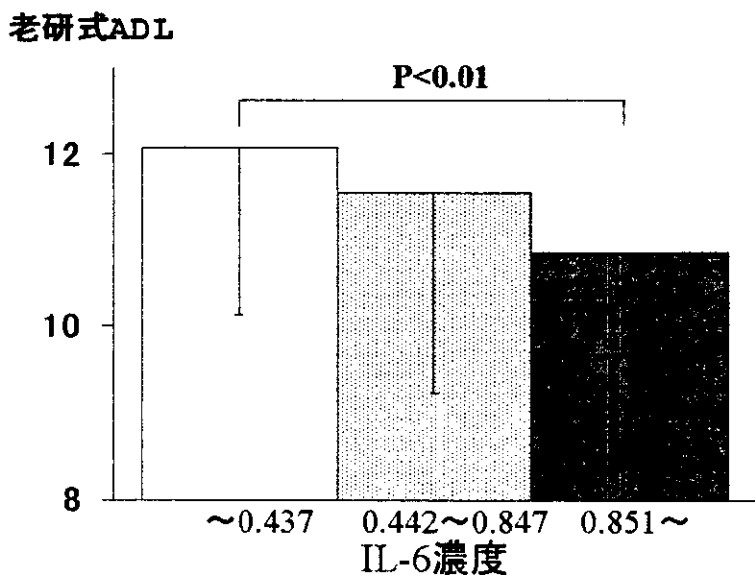


図 4

高齢糖尿病患者の血清IL-6とホモシステイン

