

1. Kishimoto, H., Taniguchi, A., Fukushima, M., Sakai, M., Tokuyama, K., Oguma, T., Nin, K., Nagata, I., Hayashi, R., Kawano, M., Hayashi, K., Tsukamoto, Y., Okumura, T., Nagasaka, S., Mizutani, H., Nakai, Y.: Effect of short-term low-intensity exercise on insulin sensitivity, insulin secretion, and glucose and lipid metabolism in non-obese Japanese type 2 diabetic patients. *Horm. Metab. Res.* 34: 27-31, 2002.
2. Taniguchi, A., Fukushima, M., Nagasaka, S., Matsumoto, K., Tokuyama, K., Doi, K., Nagata, I., Okumura, T., Sakai, M., Nakai, Y.: Insulin sensitivity indexes from a single sample in nonobese Japanese type 2 diabetic patients: comparison with minimal model analysis. *Diabetes Care* 25: 626-627, 2002.
3. Nagasaka, S., Abe, T., Kawakami, A., Kusaka, I., Nakamura, T., Ishikawa, S., Saito, T., Ishibashi, S.: Pioglitazone-induced hepatic injury in a patient previously receiving troglitazone with success. *Diabetic Med.* 19: 347-348, 2002.
1. Nakai, Y., Nakaishi, S., Kishimoto, H., Seino, Y., Nagasaka, S., Sakai, M., Taniguchi, A.: The threshold value for insulin resistance on homeostasis model assessment of insulin sensitivity. *Diabetic Med.* 19: 346-347, 2002.
2. Ando, A., Yatagai, T., Rokkaku, K., Nagasaka, S., Ishikawa, S., Ishibashi, S.: Obesity is a critical risk factor for worsening of glucose tolerance in a family with the mutant insulin receptor. *Diabetes Care* 25: 1484-1485, 2002.
3. Taniguchi, A., Nakai, Y., Fukushima, M., Teramura, S., Hayashi, R., Hama, K., Marumoto, K., Watanabe, T., Yoshioka, I., Sakaguchi, K., Kishimoto, H., Matsushita, K., Okumura, T., Tokuyama, K., Nagasaka, S., Sakai, M.: Ultrasonographically assessed carotid atherosclerosis in Japanese type 2 diabetic patients: role of nonesterified fatty acids. *Metabolism* 51: 539-543, 2002.
4. Taniguchi, A., Nakai, Y., Sakai, M., Yoshii, S., Hamanaka, D., Hatae, Y., Kawata, M., Yamanouchi, K., Okumura, T., Doi, K., Tokuyama, K., Nagasaka, S., Fukushima, M.: Relationship of regional adiposity to insulin resistance and serum triglyceride levels in nonobese Japanese type 2 diabetic patients. *Metabolism* 51: 544-548, 2002.
5. Nishida, Y., Tokuyama, K., Nagasaka, S., Higaki, Y., Fujimi, K., Kiyonaga, A., Shindo, M., Kusaka, I., Nakamura, T., Ishikawa, S., Saito, T., Nakamura, O., Sato, Y., Tanaka, H.: S_G , S_I , and EGP of exercise-trained middle-aged men estimated by a two-compartment labeled minimal model. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 283: E809-E816, 2002.
6. Nishimura, F., Taniguchi, A., Iwamoto, Y., Soga, Y., Fukushima, M., Nagasaka, S., Nakai, Y., Murayama, Y.: Porphyromonas gingivalis infection is associated with elevated C-reactive protein in nonobese Japanese type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 25: 1888, 2002.
7. Taniguchi, A., Nagasaka, S., Fukushima, M., Sakai, M., Okumura, T., Yoshii, S., Watanabe, T., Ogura, M., Yamadori, N., Nin, K.,

- Kuroe, A., Yamada, Y., Seino, Y., Nakai, Y. : C-reactive protein and insulin resistance in non-obese Japanese type 2 diabetic patients. *Metabolism* 51: 1578-1581, 2002.
8. Kusaka, I., Saito, T., Nakamura, T., Nagasaka, S., Ishibashi, S., Ishikawa, S. : Urinary excretion of aquaporin-2 water channel in diabetic ketoacidosis. *Nephron* 91: 167-169, 2002.
9. Nakamura, T., Saito, T., Kusaka, I., Higashiyama, M., Nagasaka, S., Ishibashi, S., Ishikawa, S. : Decrease in urinary excretion of aquaporin-2 associated with impaired urinary concentrating ability in diabetic nephropathy. *Nephron* 92: 445-448, 2002.

H. 知的財産の出願・登録状況
特になし

研究要旨：高齢糖尿病（DM）患者を厳格な血糖と血圧コントロール（群平均HbA1c 6.8%，血圧136/74 mmHg）の下に3年間前向きに治療・追跡した。「死亡」と「DM関連事象の新規発症」の2点をエンドポイントとして、死亡率、エンドポイント発生の危険因子を調べた。このコホートの死亡率は性・年齢をマッチさせた一般人口と同等で、ふたつのエンドポイント発生にとって脳血管障害の既往と腎障害のみが有意な危険因子であった。従ってHbA1c 6.8%，血圧136/74 mmHgは治療目標として充分であると考えられた。

A. 研究目的

高齢DM患者の望ましい治療目標の追究

B. 研究方法

65歳以上の外来通院中の2型DM患者連続413名（非治療担癌患者と透析患者は除く）を登録、①死亡、②DM関連事象（非致死性も致死性も含む）（脳血管障害（CVD）、心イベント、透析への移行、失明など）新規発生、の2つをエンドポイントとして3年間前向きに解析した。死亡率、死因、DM関連事象の詳細を明らかにし、登録時の諸因子から両エンドポイントの危険因子をCox比例ハザードモデルで求めた。研究期間中、HbA1c 7.0%未満、血圧145/80 mmHg未満、を緩やかな治療目標とした。23人が脱落し390人を解析できた。解析対象者の男女比173/217、登録時年齢73.0±5.1歳、HbA1c 6.8±1.1%、血圧136±16/74±10 mmHg、経口血糖降下薬服用者216名、インスリン使用者152名、降圧薬服用者219名、細小血管症あり294名、大血管症あり108名、悪性腫瘍既往あり31名。（データは平均±標準偏差）

C. 研究結果

①3年間に34名が死亡、死亡率8.7%/3年（2.9%/年）で性、年齢をマッチさせたこの地域の一般人口死亡率（2.8%/年）と同等。②死因は悪性腫瘍（1例を除いて新規発生）12（35%）、CVD9（26%）、心イベント6（18%）、その他7（21%）。③DM関連事象新規発生は42名、CVD 25（60%）、心イベント10（24%）、失明又は透析への移行7（17%）。④死亡の

危険因子はCVD既往（ $P<0.0001$ ，Risk Ratio 4.11）と腎障害（ $P<0.0001$ ，RR3.23）。⑤DM関連事象新規発生の危険因子はCVD既往（ $P<0.0001$ ，RR 4.09）、腎障害（ $P<0.0001$ ，RR 3.35）、加齢（ $P=0.001$ ，RR 1.10）。⑥DM罹病期間、高血糖、高血圧、脂質代謝異常、男性、などはどちらのエンドポイントについても有意な危険因子でなかった。⑦CVD既往がなく降圧薬服用中の182名の4分位解析では、DM関連事象新規発生率はU字型分布で第4分位（収縮期血圧148 mmHg以上）だけでなく第1分位（収縮期血圧125 mmHg以下）でも有意に高かった。

D. 考察

本コホートの死亡率は一般人口と同等でCVD既往と腎障害のみが死亡及びDM関連事象新規発生の強い危険因子であった。この結果は高齢DM患者で群平均HbA1c 6.8%、かつ血圧136/74 mmHgが達成されれば、もはや高血糖も高血圧も有意な危険因子でなく、つまり治療目標として充分であることを示唆する。薬物による過度の降圧の危険性が示唆された。

E. 結論

高齢DM患者で、死亡及びDM関連エンドポイントの発生抑制には、群平均HbA1c 6.8%、かつ血圧136/74 mmHgが達成されれば充分であると考えられる。

F. 健康危険情報

高齢糖尿病患者では過度の降圧（薬物を用

いて収縮期血圧125 mmHg以下に下げること)に注意する必要がある。

G. 研究発表

Katakura M, Naka M, Kondo T, Nishii N, Komatsu M, Sato Y, Yamauchi K, Hiramatsu K, Ikeda M, Aizawa T, Hashizume K.

Prospective analysis of mortality, morbidity, and risk factors in elderly diabetics. Nagano Study. Diabetes Care 2003, in press.

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

食後高血糖、食後高中性脂肪血症における早期インスリン分泌の役割
：ナテグリニドとグリベンクラミドの単回投与による比較検討

分担研究者：森 豊 国立療養所東宇都宮病院 内科医長

研究要旨：早期インスリン分泌は、2型糖尿病における様々な病態と密接に関連しており、門脈内において早期インスリン分泌を回復させることが、食後高血糖のみならず食後高脂血症に対しても重要な治療手段であることが明かとなった。

A. 研究目的

2型糖尿病の食後高血糖、食後高脂血症における早期インスリン分泌の役割を検討する目的で、肥満を伴った自然発症2型糖尿病OLETFラットを用いて、1) 糖負荷後の門脈血におけるインスリン分泌と末梢血の血糖値の上昇、2) 脂肪負荷後の末梢血における中性脂肪の上昇、に対するナテグリニドの急性効果をグリベンクラミドの急性効果と比較検討した。

B. 研究方法

1) 12週齢OLETFラットの門脈内にカテーテルを挿入留置し、17時間絶食下、無麻酔、無高速下で1g/kgOGTTを行った。すなわち、ナテグリニド (NAT) 50mg/kg (n=7)、グリベンクラミド (GB) 1mg/kg (n=6)、または対象として5%メチルセルロース (MC) (n=9) を経口投与後、直ちにブドウ糖を1g/kg経口投与し、門脈内に留置したカテーテルより門脈血を、尾静脈より末梢血を経時的に採血した。

2) 24週齢OLETFラットと正常対照LETOラットを17時間絶食下、無麻酔、無拘束下で、脂肪負荷試験を行った。すなわち、OLETFラットに対してはNAT (n=6)、GB (n=6)、またはMC (n=6) を経口投与後、LETOラット (n=7) に対してはMCを経口投与後、直ちに脂肪乳化液 (大豆油2g/kg) を経口投与し、尾静脈より末梢血を経時的に採血した。

C. 研究結果

1) 門脈血によるインスリン値は、NAT群では投与後15分を頂値とした急速な増加が

認められ60分では0分値以下に戻ったのに対して、GB群では、60分以降も増加は持続した。末梢血中血糖値は、NAT群では30分、60分、GB群では120分以降で、MC群と比較して有意な低下が認められ、NAT群では0分から60分の血糖曲線下面積が、GB群では60分から270分の血糖曲線下面積が、MC群と比較して有意に低下していた。

2) NATは、投与後30分を頂値とした急峻なインスリン分泌を促し、MC群と比較して投与後30分、60分、120分の血糖値、120分の遊離脂肪酸値、60分、120分、180分の中性脂肪値を有意に低下させた。一方、GBにより促された持続性のインスリン分泌動態は、投与後120分、180分、240分の血糖値、120分の遊離脂肪酸を低下させたが、中性脂肪値に関しては有意差を認めなかった。0分から300分までの中性脂肪曲線下面積 (mg・分/dl) は、MC群：1730±350、NAT群：1222±257、GB群：1516±117、LETO群：455±47であり、MC群はLETO群と比較して有意に高値であったが、NAT群はMC群やGB群と比較して有意に低値を示した。

D. 考察

ナテグリニド単回投与による門脈内の急速なインスリン値の増加が、末梢血の血糖曲線下面積_{0分-60分}や中性脂肪曲線下面積_{0分-300分}を有意に低下させたのに対し、グリベンクラミド単回投与による門脈内の持続的なインスリン値の増加は、末梢血の血糖曲線下面積_{0分-60分}や中性脂肪曲線下面積_{0分-300分}を低下させなかった。この成績から、食後高血糖や食後高中性脂肪血症には、イン

スリン分泌の絶対量ではなく、早期に急峻に増加するインスリン分泌動態が大きく関与しているものと推察された。

E. 結論

門脈内において早期インスリン分泌を回復させることが、食後高血糖のみならず食後高脂血症対しても重要な治療手段であることが明かとなった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 森 豊、北原良朗、田嶋尚子ほか：自然発症糖尿病OLETFラットの門脈血における糖負荷後インスリン分泌に及ぼすナテグリニドの急性効果. Prog. Med. 22 : 1263-1273、2002

2) 森 豊、間森聡、田嶋尚子：糖負荷後インスリン分泌に及ぼすナテグリニドの急性効果と減量に伴う変化 prog. Med. 22 : 1317-1323、2002

3) 森 豊、横瀬琢男、田嶋尚子：インスリン抵抗性、糖負荷後のインスリン分泌、脂質代謝異常、尿酸代謝異常、体脂肪分布、ならびに糖尿病への移行率からみたIGTとIFGの病態の違い. prog. Med. 22 : 1737-1746、2002

2. 学会発表

1) 森 豊、北原良朗、田嶋尚子ほか：糖負荷後の門脈血中血糖値、インスリン分泌に及ぼすナテグリニドの急性効果—OLETFラットを用いた門脈血—末梢血較差の検討—、第45回日本糖尿病学会年次学術集会、5月、2002年

2) Mon Y, Kitahara Y, Tajima N, et al. : Early effects of nateglinide on portal plasma glucose and insulin secretion. The ADA 62nd Scientific Seccions, San Francisco, June, 2002

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

チアゾリジン誘導体の抗動脈化作用—CRP、アディポネクチン、PWVへの影響

分担研究者 山田和範 国立京都病院 内科医長
研究協力者 佐藤哲子 国立京都病院 内科医師

研究要旨：2型糖尿病患者におけるピオグリタゾンの抗動脈化作用について検討した。

A. 研究目的

チアゾリジン誘導体の作用部位である核内受容体PPAR \cdot は、脂肪細胞のみならずマクロファージ、血管内皮及び血管平滑筋などの動脈硬化巣にも存在する。動脈硬化の進展の指標として、心筋梗塞発症の独立した予知因子である高感度CRP (hsCRP) や全身の動脈硬化症の進展を評価できる脈波伝播速度 (PWV) が注目されている。又、アディポネクチン (Adi) はインスリン感受性や抗動脈硬化作用に関連するといわれている。今回2型糖尿病患者においてインスリン抵抗性改善薬・ピオグリタゾン (Pio) の糖・脂質代謝改善作用及び抗動脈化作用について検討した。

B. 研究方法

外来通院中の2型糖尿病患者、コントロール (C) 群36例 (男性17例、女性19例、平均HbA1c 8.1 ± 0.2)、Pio投与群70例 (男性32例、女性38例、平均HbA1c 8.0 ± 0.3)

Pio (30mg) の3ヶ月追加経口投与を施行しその前後の1) 全症例のBMI、FPG、HbA1c、IRI、TC、TG、HDL-C、LDL-C及びHOMA-IRを測定した。2) 全症例の血清を用いて血中hsCRP濃度をラテックス凝集法、血中leptin濃度と血中アディポネクチン (Adi) 濃度をRIA法にて測定した。

3) 日本コーリンform ABI/PWVを用いて上腕一足首PWVを測定した。

C. 研究結果

1) Pio投与によりC群に比較して有意にFPG、HbA1c、HOMA-IR、LDL-C、hsCRP及びPWVの低下とAdiの上昇が認められた。2) 3ヶ月間でHbA1cが1%以上改善したresponder群は40例 (約58%) であった。3) responder群では、HbA1cが1%以上低下しないnon-responder群に比べて有意にFPG、HbA1c、HOMA-IR、TC、TG、及びLDL-Cの低下とAdiの上昇が認められたが、non-responder群においてもAdiの上昇、hsCRP及びPWVの有意な低下が認められた。4) hsCRPの低下とHOMA-IR、leptin及びAdiの変化とは有意な単相関が認められた。PWVの低下とAdiの上昇、hsCRPの低下には有意な単相関が認められた。5) 多変異解析において、hsCRP、PWV、及びAdiの変化にHbA1cやHOMA-IRの変化の関与は認められなかった。PWVの低下にはCRPの低下とAdiの上昇にのみ関与が認められた。

D. 考察、E. 結論

チアゾリジン誘導体の抗動脈硬化作用は糖・脂質代謝を介さない動脈硬化病変に対する直接的な作用が存在する可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特記すべきものなし

G. 研究発表 特記すべきものなし

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべきものなし