

識、遅延再生、図形構成の低下が強かった。私達はこれまでに高齢者糖尿病の脳機能について検討を行い（長谷川式簡易知能スケール20~28）、痴呆を合併しない高齢者糖尿病でも認知障害、特に注意力の低下が見られることを報告してきた。アルツハイマー病を合併すると、さらに見当識、記憶障害、構成能力を中心として広範な認知能低下が見られていた。

SDATを合併した高齢者糖尿病の中でインスリンを使用している患者では、血糖管理が悪く、栄養状態も低下していた。全身の糖尿病性細小血管障害に加え、大脳白質病変もより高度であった。インスリン使用者では血管障害に伴う認知機能障害が、アルツハイマー病による脳機能の低下を増長させる可能性が示唆された。

高齢者糖尿病でSDATを合併すると、食事、運動療養を自立する、或いはキーパーソンの支援があっても継続することは困難であった。一方、薬剤管理ではキーパーソンの支援があれば、非痴呆群とほぼ同等の内服コントロールが可能であった。SDATを合併した高齢者糖尿病では、患者の教育は有効ではなく、キーパーソンを中心とした教育、療養環境の整備がより重要と考えられた。

#### E. 結論

SDATを合併した高齢者糖尿病では、自立した療養は困難であった。インスリン使用者では糖尿病のコントロールが不良であり、脳血管を含めた血管障害がより高度に認められた。SDATを合併した高齢者糖尿病の療養には、キーパーソンの教育・支援が必須である。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

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

*Neurosci Res.* 46: 333-7, 2003

3. 櫻井 孝、浦上克哉、横野浩一：脳血管性の認知障害がオーバーラップしたアルツハイマー病の一例 *老年医学* 41: 858-864, 2003
  4. 櫻井 孝、楊 波、横野浩一：老化における脳の乳酸／ピルビン酸代謝とシナプス機能 *日本老年医学会雑誌* 40: 344-347, 2003
- #### 2. 学会発表
1. 櫻井 孝「高齢者糖尿病のより良い管理」高齢者糖尿病の認知機能障害とその管理 第40回日本糖尿病学会近畿地方会シンポジウム
  2. Sakurai T, Oizumi XS, Yokono K ET AL; Microangiographic analysis of autoregulation of the cerebral blood flow in rat brain. The 7<sup>th</sup> Asia/Oceania regional congress of gerontology, Tokyo 2003
  3. Nagata M, Kotani R, Yokono K et al.; Characteristics of older insulin-dependent diabetic patients. The 7<sup>th</sup> Asia/Oceania regional congress of gerontology, Tokyo 2003

表1 アルツハイマー病を合併した高齢者糖尿病

No.	年齢	性別	糖尿病				痴呆症			
			病型	発症年齢	罹病期間	インスリン	病型	発症年齢	罹病期間	MMS
1	62	M	Type 2	38	24	+	AD+CVD	61	1	22
2	63	M	Type 2	53	10	なし	AD	57	9	11
3	65	M	Type 2			なし	AD+CVD	64	1	22
4	69	F	Type 2	40	29	+	AD+CVD	65	4	13
5	70	F	Type 2	69	1	なし	AD	69	1	23
6	71	F	Type 2	52	19	+	AD	70	1	16
7	72	F	Type 1	50	20	+	AD+CVD	64	8	20
8	73	F	Type 2	45	28	なし	AD	65	8	11
9	73	F	Type 2	49	24	なし	AD	70	3	22
10	74	F	Type 2	49	25	+	AD+CVD	73	1	26
11	75	M	Type 2	43	32	+	AD	75	0	22
12	76	F	Type 2	75	1	なし	AD	73	3	13
13	77	F	Type 2	55	22	なし	AD+CVD	69	8	11
14	79	M	Type 2			なし	AD+CVD	76	3	21
15	79	F	Type 2			なし	AD+CVD	73	6	6
16	79	F	Type 2	72	7	なし	AD	71	8	16
17	80	F	Type 2			なし	AD	72	8	7
18	81	F	Type 2	77	4	なし	AD	81	3	16
19	81	F	Type 2	70	11	なし	AD+CVD	79	2	19
20	82	F	Type 2	53	29	+	AD	78	4	11
21	88	F	Type 2	76	12	+	AD	86	2	20
22	90	F	Type 2	88	2	なし	AD	不詳	不詳	12
平均	75.4			58.6	16.7			71	4	16.4

表2 インスリン使用者と非使用者との比較

	インスリン使用	非インスリン使用
人数 (男/女)	8 (2/6)	11 (3/8)
年齢 (年)	75.4±8.4	76.1±7.0
BMI (kg/mm)	22.5±1.9	21.5±3.6
アルブミン (g/dl)	3.2±0.9 *	4.1±0.3
空腹時血糖(mg/dl)	202.4±87.9 *	148.5±53.4
Hb A1c (%)	9.2±1.9 *	7.4±1.7
高血圧(%)	37.5	63.6
コレステロール(mg/dl)	186.6±50.6	218.5±33.7
中性脂肪 (mg/dl)	86.3±25.0*	133.2±50.9
HDLコレステロール(mg/dl)	70.6±24.6	55.8±17.7
LDLコレステロール(mg/dl)	124.0±46.5 *	162.4±32.3
糖尿病発症年齢 (年)	48.5±12.1 *	65.3±14.0
罹病期間	25.3±6.7 *	11.0±9.5
痴呆症発症年齢 (年)	71.3±9.7	70.7±6.4
罹病期間	2.7±2.6	4.6±2.9

\*p < 0.01 Insulin users vs. no users

図1 アルツハイマー病を併発した高齢者糖尿病のMMS

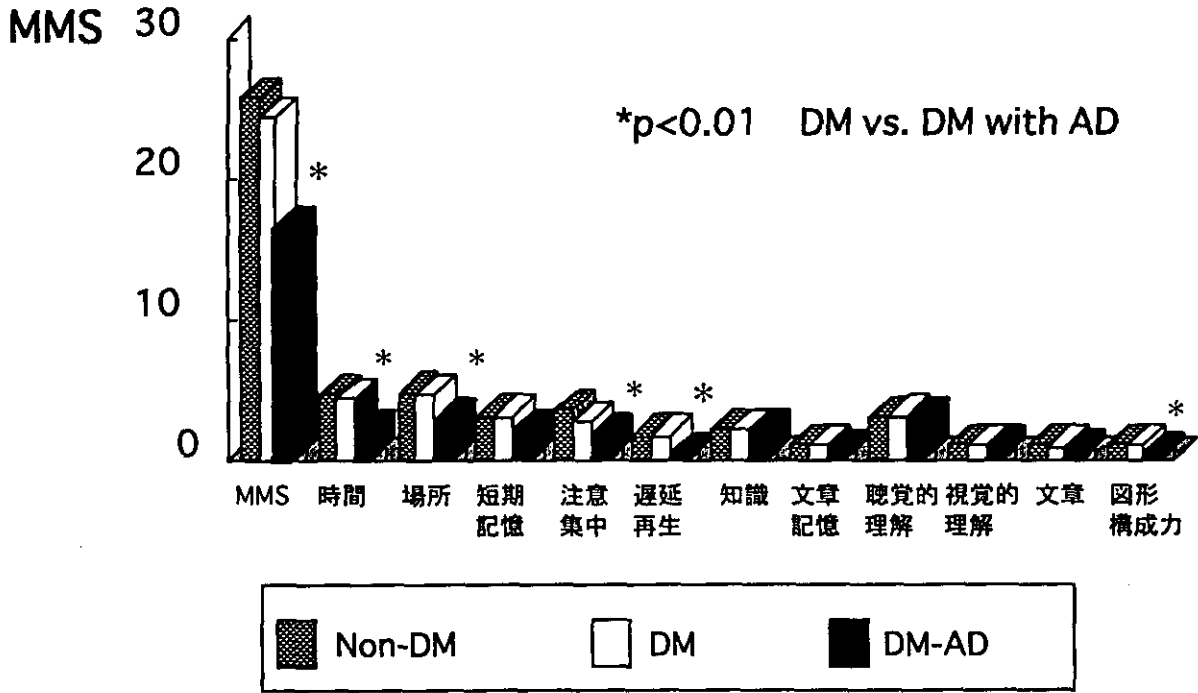
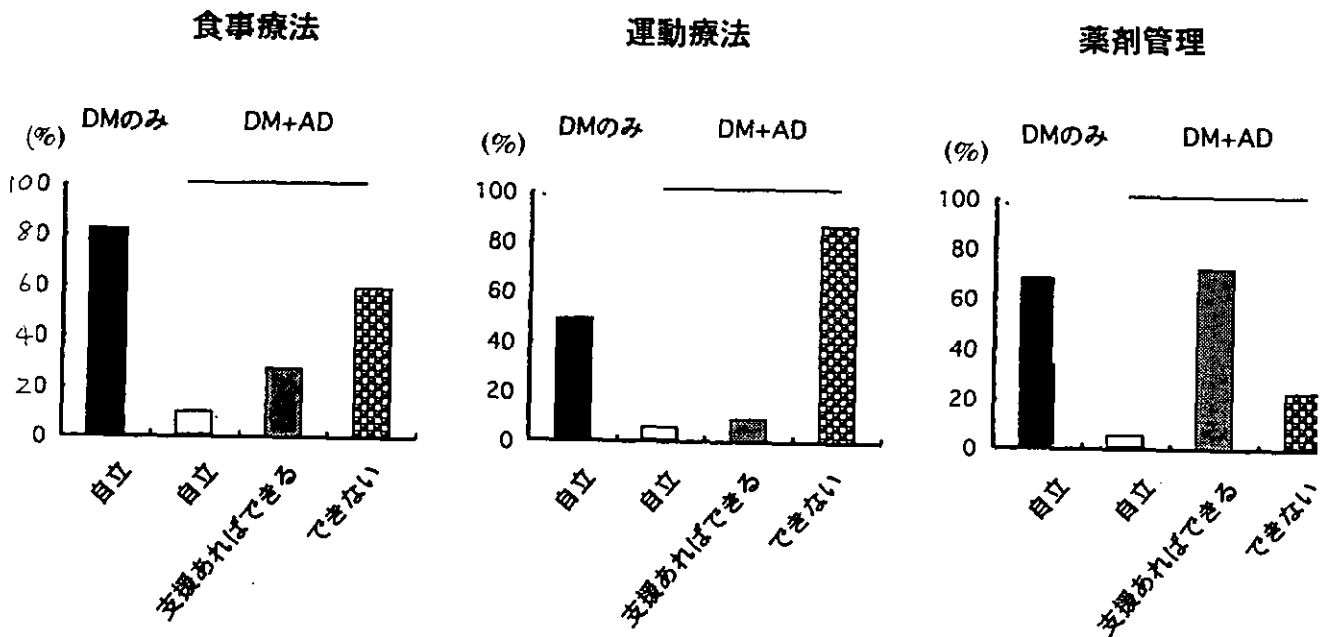


図2 アルツハイマー病を併発した高齢者糖尿病の治療・ケア



高齢糖尿病患者の認知機能に関する縦断的研究  
分担研究者 梅垣 宏行 名古屋大学医学部附属病院老年科助手

研究要旨

高齢者糖尿病患者に認知機能の低下が起こりうるものが近年明らかになってきた。しかしながら、その危険因子については不明な点が多い。今回は高齢者糖尿病患者に認知機能を縦断的にフォローしたが、血糖コントロールの改善によって、高齢者糖尿病患者の認知機能が改善する可能性がしめされた。

A. 研究目的

近年、高齢者糖尿病患者においては、認知機能低下が存在することがよく知られるようになり、Diabetic Encephalopathy という概念が提唱されるようになってきた。しかしながら、未だその発症機序、危険因子については明らかになっていない。我々は、横断的な研究によって、高齢者糖尿病患者認知機能が非糖尿病高齢者と比して低下しており一部の認知機能は HbA1c と負の相関をしめすことを報告した (Mogi, Umegaki et al)。しかしながら、横断的な研究によって血糖コントロールと認知機能低下との関連の因果関係を考察するには限界はある。したがって、今回われわれは高齢者糖尿病患者の認知機能を縦断的に検討することにより、血糖コントロールと認知機能との関連について検討した。

B. 研究方法

高齢糖尿病患者 48 名 (男性 25 名、女性 23 名、登録時平均年齢 72.3 才) の 2001 年と 2003 年に認知機能検査を施行した。認知機能検査の項目は、Mini-Mental State Examination (MMSE)、ADAS 単語再生 (直後、遅延)、物語り再生 (直後、遅延)、Stroop test、WAIS-R 符号である。臨床検査としては、空腹時血糖、HbA1c、血清コレステロール値、血圧、BMI などの測定を行った。

(倫理面への配慮)

参加者には、文書による十分な説明をし、同意書を頂いた。

C. 研究結果

2年間の経過で、HbA1c は平均 7.94% から 7.47% へ有意に改善した ( $p=0.001$ )。また、BMI も 23.49 から 23.21 へわずかではあるが統計学的に有意に改善をみた ( $p=0.02$ )。認知機能検

査の得点では、ADAS 単語直後再生の得点が 7.23 から 7.55 に低下 ( $p=0.03$ ) した以外には有意な変化は認めなかった。しかしながら、物語り遅延再生の得点と HbA1c の値とに負の相関を認めたため、対象者を 2001 年と 2003 年の HbA1c の変化によって、1%以上改善群 (12 名)、1%未満改善群 (21 名)、悪化群 (13 名) の 3 群にわけて検討したところ、1%以上改善群において、他の 2 群と比して、有意に物語り遅延再生の得点が上昇していることが明らかになった (図 1)。

#### D. 考察

今回の研究において、HbA1c が 1%以上改善した高齢糖尿病患者においては認知機能が改善したことが示された。このことは、高齢糖尿病患者の認知機能低下が少なくとも部分的には可逆的なものであり、血糖コントロールによって変化しうるものである可能性を示唆するものであり、今後の高齢糖尿病患者の治療管理を考える上で重要なデータを示したものである。

#### E. 結論

今回の検討では、比較的少人数の検討ではあるが、血糖コントロールの改善によって、高齢者糖尿病患者の

認知機能が改善する可能性を、縦断的な研究によって示すことができた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

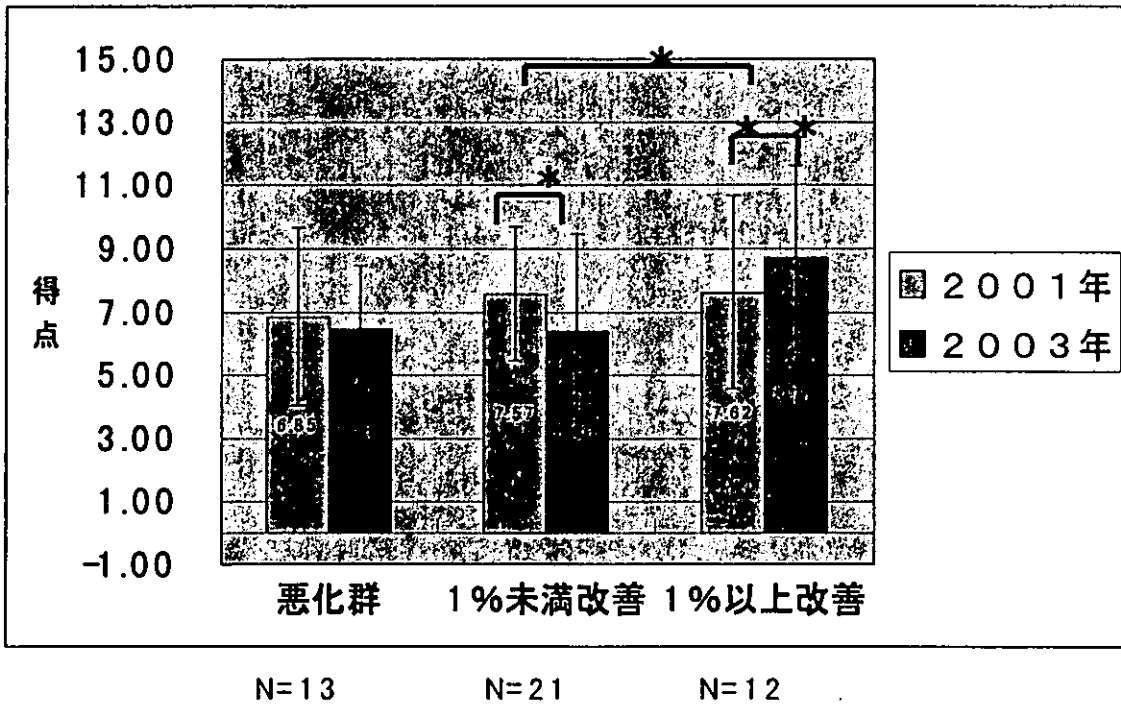
##### 1. 論文発表

Mogi N, Umegaki H, Hattori A, Maeda N, Miura H, Kuzuya M, Shimokata H, Ando F, Ito H, Iguchi. A., Cognitive Function in Japanese Elderly with Type 2 Diabetes Mellitus. J. Diabetes Complic. 2004 in press

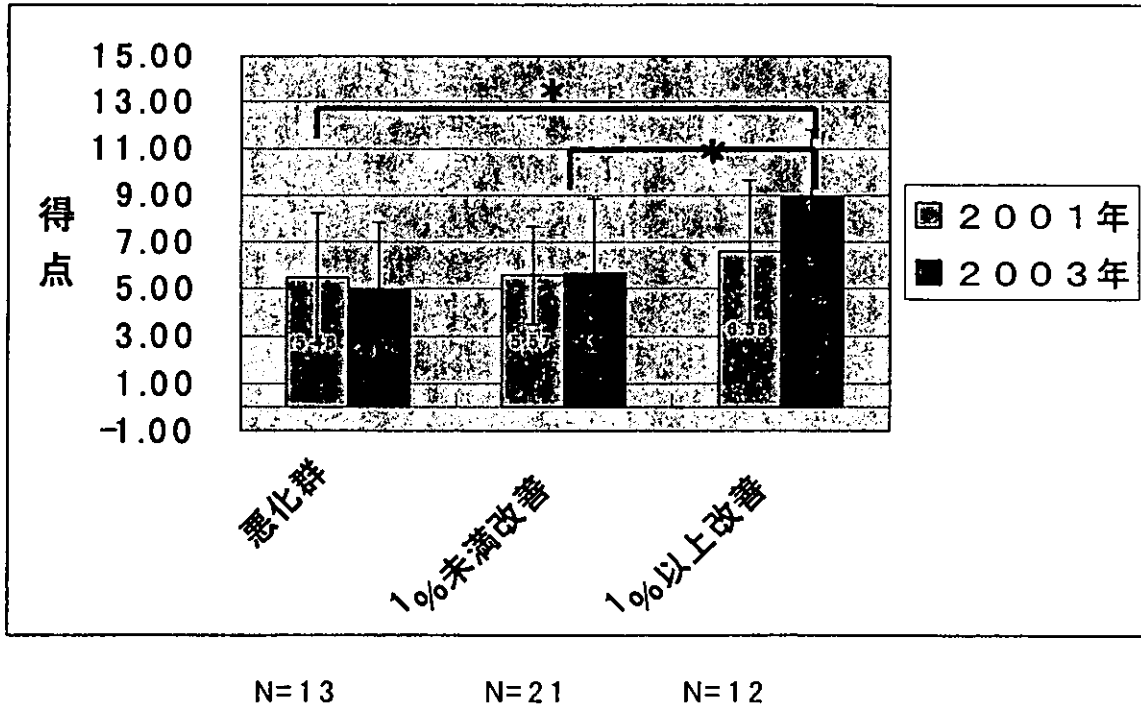
#### H. 知的財産の出願、登録状況

なし

HbA1c群別：15語物語直後再生得点



HbA1c群別：15語物語遅延再生得点



## 高齢者Ⅱ型糖尿病患者に対する運動療法の効果に関する研究

### —運動介入による認知機能への影響—

分担研究者 三浦久幸 国立長寿医療センター 外来総合診療科医長

佐竹昭介 国立長寿医療センター 病院内科

#### 研究要旨

老化に伴う退行変化である認知機能低下や痴呆の発症が、糖尿病患者で非糖尿病患者よりも多いという報告が散見されるが、その発症機序や機能低下の性質などについては明らかにされていない。認知機能低下や痴呆の発症は、糖尿病の管理に大きな影響を及ぼすため、注意が必要である。高次脳機能分野における最近の研究から、有酸素運動が認知機能、とりわけ前頭前野の機能を回復することがわかってきており、この点で、運動が脳の老化を予防する効果が期待される。高齢糖尿病患者において、インスリン抵抗性を改善しうる強度の有酸素運動が、認知機能低下を予防または機能改善しうるか否かについての報告はあまり見られない。我々は、高齢糖尿病患者に対して運動介入により、認知機能や生活の質に及ぼす影響を調査する計画を立て、介入手段として用いる運動が糖代謝に及ぼす影響を評価した。

#### A.研究目的

運動療法は、糖尿病患者に対する治療法の1つの柱とされている。特に、Ⅱ型糖尿病患者の主病態であるインスリン抵抗性を軽減する作用を通して血糖コントロールを改善するため、病態に即した治療法と考えられる。運動療法は、その他の生活習慣病に対する予防・改善効果や、骨密度の減少予防、体力の維持、転倒予防、心理的効果など、言わば、多面的に老化を予防する効果を有している。運動やレジャーにおける高い活動は、痴呆に対して予防的に働くという疫学的報告もあり、高齢者の総合的管理を考えた場合、重要な手段と位置付けられる。

糖尿病治療の中で、患者の果たさなければならない問題は多く、さまざまな自己管理が求められる。一方、近年、糖尿病患者の認知機能障害や痴呆発症率が高いとする報告がされており、高齢糖尿病患者の管理を行う上では、とりわけ注意を要する問題として注目されている。しかしながら、糖尿病患者に見られる認知機能障害については、言語記憶の障害や注意障害などが指摘されているが、まだ一定の見解はない。また、認知機能に影響を及ぼす因子として、血糖コントロールや治療に伴う低血糖、治療そのものの影響などが指摘されているが、多くは未だ解明されていない。

最近の高次脳機能分野の研究では、運動が脳機能を活性化する報告がされており、筋力トレーニングに比べて、散歩などの有酸素運動が、前頭前野の脳機能を改善しうるということが指摘されている。動物実験でも、運動が脳内ノルアドレナリン放出を増強し、脳幹網様体賦活系が亢進されることが知られている。これらの脳機能への効果は、認知機能低下や痴呆発症への予防策としても有用になりうる可能性を示唆している。

前述の如く、高齢糖尿病患者では、認知機能が低下しやすいという報告がされているが、認知機能低下の予防や改善を、糖尿病の血糖・合併症管理も含めて、運動という治療手段で一元的に行いうるか否かについては、まだ調査されていない。我々は、糖尿病の管理に推奨される、インスリン抵抗性を改善しうる中等度の有酸素運動（40～60% VO<sub>2</sub>max）が、認知機能低下予防になりうるか否かを調査するために、運動療法を介入手段とする調査を計画した。今年度の研究報告として、次年度の研究計画を提示するとともに、本研究で指導する実際の運動内容の効果を、研究協力者の西田らのデータから報告する。

## B. 研究方法

【対象】運動習慣のない（週に3回以

上、1回30分以上の運動習慣のない人）65歳以上のⅡ型糖尿病患者で、メディカルチェックにおいて運動療法が禁忌とならない方。

【介入】上記対象者につき、下記の諸検査後、ランダムに運動療法群と非運動群の2群に振り分ける。運動療法群には、週に1回の集団運動指導を行いながら自宅での家庭型運動の奨励を行う。40～60%VO<sub>2</sub>maxの運動負荷を目安とし、ストレッチ体操、有酸素運動、レジスタンストレーニングを組み合わせた内容とする。各トレーニングの前後で、血糖値、血圧、心拍数を測定し、過度な運動負荷にならぬように配慮をする。運動療法群の運動状況は、ライフコーダを使用して、家庭での運動の実施具合を調査する。

非運動群は従来の治療を継続するが、体力検査、認知機能検査、血液検査、QOLやADLの調査のための質問などは、運動療法群と同様に行う。

血糖コントロールは、7±0.5%を目標とする。特に運動介入によって改善が見られる場合、薬物を減量して、血糖コントロールが極端に変動しないように配慮する。

### 【検査項目】

（認知機能検査）MMSE、Trail Making Test、Word Fluency Test、Stroop Color Word Test、Syndrom Kurz Test (SKT)、



Dual-Task performance、Digit Span、論  
理記憶検査

(血液検査) 血糖値、インスリン値、  
総コレステロール、HDL、中性脂肪、  
HbA1c、一般生化学検査、TNF- $\alpha$

(眼底検査)

(尿検査) 尿中アルブミン排泄量(尿  
アルブミン/クレアチニン)

(画像検査\*) 頭部 MRI、脳血流シン  
チグラフィ

(体力測定) 10m 歩行速度、開眼片足  
立ち、握力、体前屈

(身体計測) 身長、体重、腹囲、臀囲

(心理検査) 簡易うつスケール、SF-36

\* 印以外は、6ヶ月に1回検査を行う。

(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

本研究で指導する運動療法の適性を、  
糖代謝への影響の面(急性効果と慢性  
効果)から検討した。研究協力者である  
西田らの研究結果を示す。

(preliminary data 1)

本研究において行う運動指導が、高齢  
II型糖尿病患者にとって妥当な運動強

度であるか否かについて、若・壮年群  
(平均年齢 48.0 $\pm$ 5.9 歳、n=9)、高齢群  
(平均年齢 64.8 $\pm$ 5.9 歳、n=5)、適応は  
あったが運動療法に参加しなかった患  
者群(対照群:平均年齢 51.9 $\pm$ 9.3、  
n=7)の3群に分けて、血糖コントロール  
の推移を検討した。各群ともに、運動療  
法導入前には、糖尿病教育や血糖管理  
の指導が行われ、血糖コントロールの落  
ち着いた時点で、運動療法が導入され  
た。導入直前をI期、運動療法開始3ヶ  
月後をII期、運動療法開始6ヵ月後をIII  
期とした。対照群では、すべての時期を  
通じて改善は見られなかったが、運動指  
導をおこなった若・壮年群と高齢群では、  
いずれの群でも、運動療法の導入により  
有意な血糖コントロールの改善が見られ  
た(図1)。

(preliminary data 2)

運動前の血糖値と運動療法による効果  
(急性効果)を年代別に分類して検討し  
た。対象は、運動療法に定期的に参加  
している14名のII型糖尿病患者で、40  
歳代(平均年齢 46.5 $\pm$ 2.3 歳、n=4)、50  
歳代(平均年齢 54.7 $\pm$ 2.6、n=6)、60  
歳代(63.8 $\pm$ 4.8、n=4)に分けて、運動前後  
の血糖値の変化を調査した。尚、運動前  
後の血糖値が10mg/dL未満の変動を不  
変とし、それ以上の変動があった場合、  
運動前の血糖値に比べて下降、上昇と  
して記録した(表1)。60歳以上の高齢群

においても、若・壮年群と同様に 90%以上の場合で、運動による血糖降下作用が認められた。

#### D. 考察および結論

本研究での運動指導は、急性および慢性の血糖降下作用がいずれも認められ、今後の介入研究を進めるにあたり、適切な強度であると考えられる。このようなインスリン抵抗性改善効果を認める強度の運動が、高齢糖尿病患者において、認知機能の低下予防あるいは改善などの効果を示すか否か、効果があるならばどのような機能に認められるか、また、これらの改善と関連する項目が、糖尿病治療や合併症、血糖コントロールと関連するものであるか否かについて検討を加える予定である。

研究協力者

旭労災病院内科 西田友厚

名古屋市立大学講師 植谷節子

#### F. 健康危険情報

本研究にまつわる健康危険情報は、今のところ特にない。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Mogi N., Umegaki H., Miura H. et al., Cognitive Function in Japanese Elderly with Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes and its complication. 2003, in press.

- 2) Mary Courtney Moore, Shosuke Satake, Margaret Lants, Scott A. Soleimanpour, Doss W. Neal, Marta Smith, Alan D. Cherrington  
Nonesterified fatty acids and hepatic glucose metabolism in the conscious dog. Diabetes 53 32-40, 2004
- 3) 三浦久幸、遠藤英俊、痴呆症の早期診断と対策、医事新報、2004、in press.
- 4) 三浦久幸、遠藤英俊、痴呆の早期診断（臨床）—地域における痴呆症の早期診断の試み—、日本老年医学会雑誌、2004、41(2)、in press.
- 5) 遠藤英俊、三浦久幸、佐竹昭介、野村秀樹、高齢者一般外来に有用な老年病診断学の知識（2）—初心外来どこまでみるか、専門外来への紹介の岐路— Geriat. Med. 42(2):159-162, 2004.

##### 2. 学会発表

- 1) 三浦久幸、藤澤道子、牛田知佳、野村秀樹、佐竹昭介、遠藤英俊：マクロアミラーゼ血症を合併したびまん性神経原線維変化症の一症例。2003年9月 第14回日本老年医学会東海地方会
- 2) 三浦久幸、金山由美子、茂木七香、遠藤英俊：軽症痴呆患者を対象とした音楽療法（1）—認知機能への影響に

ついてー。2003年11月 第4回日本  
痴呆ケア学会

3) 金山由美子、茂木七香、三浦久幸、  
遠藤英俊：軽症痴呆患者を対象とした  
音楽療法(2)ー2年間の経過と集団力  
動の変化ー 2003年11月 第3回日  
本痴呆ケア学会

4) 茂木七香、金山由美子、三浦久幸、  
遠藤英俊：軽症痴呆患者を対象とした  
音楽療法(3)ーある若年男性患者の  
症例ー 2003年11月 第3回日本痴  
呆ケア学会

5) 三浦久幸 地域における痴呆症の  
早期診断の試みーSKT(Syndrom Kurz  
Test)を用いて 2003年6月 第45回  
日本老年医学回総会

6) 佐竹昭介、野村秀樹、三浦久幸、  
遠藤英俊 高齢者における糖負荷後

糖代謝に及ぼす少量果糖投与の影響  
2003年6月 第45回日本老年医学会。  
7) 佐竹昭介、井口昭久 高齢糖尿病患  
者における低血糖についての検討ー  
若・壮年者との比較ー。2003年9月 第  
14回日本老年医学会東海地方会。

知的財産権の出願・登録状況  
特になし

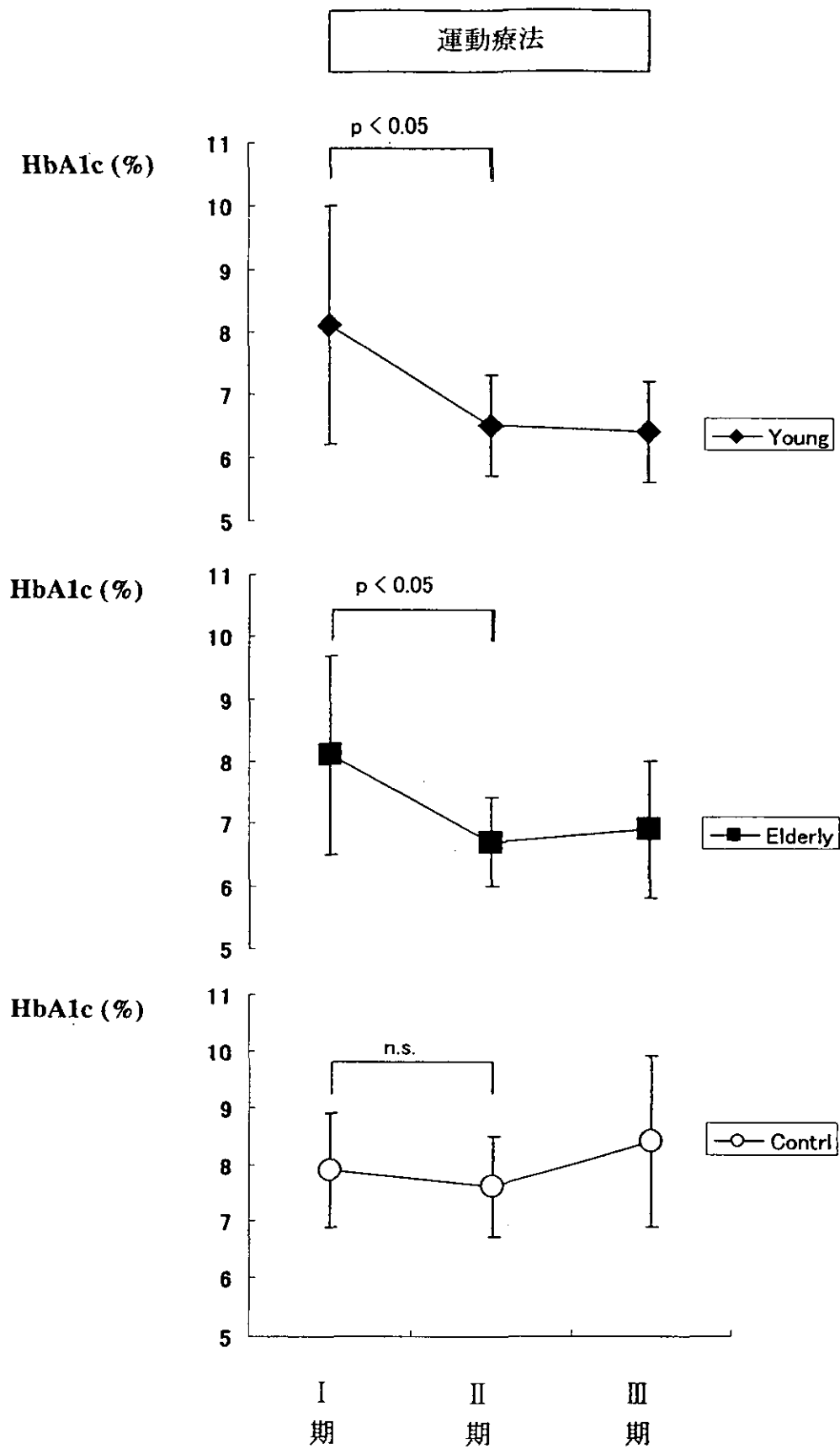


図1 運動療法導入によるHbA1cの推移

1)40 歳代		血 糖 値 の 変 化			
		下降	不変	上昇	計 (%)
運 動 前 血 糖 値 (mg/dL)	150~199	38	7	2	47 (48.0)
	200~249	20	3	0	23 (23.5)
	250~299	15	1	0	16 (16.3)
	300~	10	1	1	12 (12.2)
計		83 (84.7)	12 (12.2)	3 (3.1)	98 (100.0)

2)50 歳代		血 糖 値 の 変 化			
		下降	不変	上昇	計 (%)
運 動 前 血 糖 値 (mg/dL)	150~199	50	4	3	57 (52.6)
	200~249	23	2	0	25 (27.5)
	250~299	7	0	0	7 (7.7)
	300~	2	0	0	2 (2.2)
計		82 (90.1)	6 (7.6)	3 (3.3)	91 (100.0)

3)60 歳以上		血 糖 値 の 変 化			
		下降	不変	上昇	計 (%)
運 動 前 血 糖 値 (mg/dL)	150~199	32	5	0	37 (49.3)
	200~249	23	1	0	24 (32.0)
	250~299	13	0	0	13 (17.3)
	300~	1	0	0	1 (1.3)
計		69 (92.0)	6 (8.0)	0 (0.0)	75 (100.0)

表1 年代別による運動前後の血糖値変化

# 大動脈脈波速度と Ankle-Brachial Index の併用により 心血管病変の検出精度は向上するか —断面調査による検討—

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）

目的：大動脈脈波速度(PWV)と ankle-brachial index を併用することにより、心血管病変の合併例の検出精度が上昇するか否かを検討する。

方法：対象は男女合計 260 例（平均 67.6±11.0 歳）で、全例に早朝空腹時に採血、心電図検査、上肢と下肢の血圧測定を行った後に、PWV-200 を用い総頸動脈—大腿動脈間の PWV を測定し、脳血管障害（TIA ないし脳梗塞）、虚血性心疾患（狭心症ないし心筋梗塞）および心血管障害（脳血管障害ないし虚血性疾患）の合併の面から検討した。

結果：PWV 10 m/sec 以上の群で、脳血管障害、虚血性心疾患、心血管病変の合併頻度は有意に高率であった。ABI 0.9 未満の例では脳血管障害、虚血性心疾患、心血管病変のいずれの頻度も、ABI 0.9 以上の群との間に差はなかった。PWV が 10 m/sec 以上で ABI が 0.9 以下の例（n=33）における、脳血管障害、虚血性心疾患、心血管病変のいずれの合併頻度は、これ以外の群と差はなかった。心血管病変の合併を目的因子とした多変量解析では PWV 高値を説明因子として用いた場合には独立した説明因子であったが、ABI 低値を説明因子として用いた場合は独立した説明因子ではなく、PWV と ABI の両者が異常であることを説明因子として用いた場合も独立した説明因子ではなかった。

結論：本研究結果は、PWV は心血管病変の臨床的指標として有用であるが、ABI および PWV と ABI の組み合わせは心血管病変の臨床的指標としては不適であることを示唆している。

キーワード：大動脈脈波速度(PWV), Ankle-brachial index, 心血管病変

## A. 研究目的

近年、心血管病変の出現進展機序が様々な面より解明されつつあると同時に<sup>1)</sup>、多くの介入試験により心血管病変の出現や進展を予防、抑制する薬剤<sup>2-5)</sup>や治療手技<sup>6)</sup>が明らかに

されている。一方、近年の人口の急激な高齢化に伴い、本邦では心血管病変の危険因子を合併する例も急激に増加していると思われ、臨床の場では心血管病変の存在を非観血的に、比較的短時間でスクリーニングする検査が求

められている。現在、心血管病変の臨床的指標として有用であると報告されている非観血的検査としては、総頸動脈の内膜中膜複合体厚(carotid-artery intima and media thickness (IMT)<sup>7)</sup>および大動脈脈波速度(pulse wave velocity (PWV))<sup>8,9)</sup>が代表的なものである。近年、PWVとankle-brachial index (ABI)を同時に測定可能な機器が開発され、臨床の場に広く普及しつつある。しかしながら、PWVとABIを組み合わせて用いることにより、心血管病変の検出感度が向上するか否かは明らかではなく、今回われわれはPWVとABIの併用の意義につき、心血管病変検出の面から検討した。

## B. 研究方式

### 対象症例

対象は、日本医科大学付属病院老人科を受診した25歳から91歳(平均67.6±11.0歳)の260例である。全例に早朝空腹時に採血、心電図検査、血圧測定を行った後に、PWVを測定した。なお、心房細動例、PWV測定中に不整脈を認めた例および血液透析例は対象から除外した。本研究にあたっては、対象者全員に説明の上、インフォームド・コンセントを得た。

狭心症の診断は、すでに狭心症治療薬を服用中の場合、典型的な心電図変化が確認されている場合におこなった。心筋梗塞の既往は、心電図および血清酵素の変化を伴い急性心筋梗塞と診断された既往のある場合、心電図にて疑われ心超音波検査ないしRI検査にて梗塞巣が確認された場合におこない、狭心症ないし心筋梗塞のいずれかを有する例を虚血性心疾患とした。脳血管障害の判定は、明らかな巣症状を呈したにかかわらず症状が24時間以内に消失し頭部CTないしMRIで責任病変を認めなかった既往のある例を一過性脳虚

血発作(TIA)、巣症状を認め頭部CTないしMRIで対応する梗塞巣を認めた場合に脳梗塞とし、TIAないし脳梗塞のいずれかを有する場合に脳血管障害とした。また、虚血性心疾患ないし脳血管障害のいずれかを有する例を心血管病変例とした。

### PWVの測定

PWVの測定は、すでに報告した方法<sup>8)</sup>で行った。簡単に述べると、フクダ電子(株)PWV-200を用い15分間の安静臥床後に測定を開始した。測定は、測定端子を左側総頸動脈と右側大腿動脈に接着し動脈の拍動を検知により行った。胸骨右縁に接着した端子から心音を検出し、左右の上肢および左下肢の端子から心電図をモニターした。左側総頸動脈と右側大腿動脈間の長さ(L)を計測し、総頸動脈と大腿動脈の拍動の時間差(T)と心音S2と総頸動脈脈波のノッチまでの時間(Tc)の合計を脈波伝導時間とした。総頸動脈と大腿動脈との間の動脈の長さは、実測直線距離(L)の1.3倍であることが知られているので<sup>10)</sup>、以下の式によりPWVが算出される:  $PWV = 1.3L / (T + Tc)$ 。PWVは血圧の影響を強く受けることが知られているために、本機による測定値は収縮期血圧80 mmHgにより標準化された値で出力され、本研究でもこの補正值を用いた。

### ABIの測定

下肢血圧は、大腿用マンシエットを大腿部に巻き、足背動脈および後脛骨動脈にドップラー端子を当て測定した。測定は左右両下肢で行い、両側の足背動脈血圧および後脛骨動脈血圧の中で最も低値の値を、上肢の左右の収縮期血圧のいずれか高値で除したものをankle-brachial index (ABI)として用いた。

### 統計解析の方法

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

12.0J; 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、カテゴリー変数の比較には Chi-square analysis、連続変数の比較には Student's test を用い、多変量解析には、多重ロジスティック回帰分析を用いた。多変量解析の説明変数としては、年齢、喫煙指数、糖尿病の合併、性（男性であること）、収縮期血圧、尿酸値、総コレステロール値、中性脂肪値、に加え、PWV ないし ABI の異常群に属することを用い、P 値が 5%未満の場合に統計学的に有意とした。

### C. 研究結果

#### 1. 対象の背景因子

表 1 に対象の背景因子を示した。対象 260 例の平均年齢は 67.6 歳で、高血圧症と糖尿病の合併率は各々約半数であった。高血圧症は全例が降圧剤治療中であり、収縮期血圧の平均は 142.0 mmHg、拡張期血圧は 79.2 mmHg であった。糖尿病例の平均 HbA1c 値は  $8.5 \pm 2.0\%$  であった。観察開始時の合併疾患は、脳血管障害は 59 例で、内訳は脳梗塞 55 例、TIA 7 例、両者の合併が 3 例であった。虚血性心疾患は 57 例で、内訳は狭心症 39 例、心筋梗塞 23 例で両者の合併が 5 例であった。また、脳血管障害と虚血性心疾患のいずれかを有する心血管病変の合併は 59 例であった。

#### 2. PWV についての検討結果

図 1 に心血管病変検出について、PWV 値別の感度と特異度を示した。PWV 値の上昇とともに感度は上昇、特異度は低下し、PWV 10 m/sec で両者が 0.5 前後でほぼ同じ値となったため、PWV 10 m/sec 以上の例を「PWV 高値」とした。PWV 高低別の心血管病変の合併頻度についての成績を表 2 に示した。脳血管障害、虚血性心疾患のいずれも PWV 低値群に比し高値群で有意に高率で、心血管病変の合併頻

度も PWV 高値群が有意に高率であった。

#### 3. ABI についての検討結果

同様に図 2 に ABI についての感度と特異度についての成績を示した。PWV と同様に、両者が ABI 0.9 前後でほぼ同じ値となったため、ABI 0.9 未満の例を「ABI 低値」とした。ABI 高低別の心血管病変の合併頻度についての成績を表 3 に示した。脳血管障害、虚血性心疾患のいずれも ABI の高低別にその合併頻度に差はなく、心血管病変の合併も ABI の高低別に差はなかった。

#### 4. PWV と ABI の両者が異常値を呈する例についての検討

PWV が 10 m/sec 以上で ABI が 0.9 以下の例は 33 例であった。この基準を満たす群とそれ以外の群についての心血管病変の合併についての検討結果を表 4 に示した。脳血管障害、虚血性心疾患および心血管病変のいずれの合併頻度も 2 群間に統計学的な差はなかった。また、PWV 高値例との比較では、脳血管障害、虚血性心疾患および心血管病変のいずれの合併頻度も PWV と ABI の両者の異常を呈する群に比し PWV 高値群で高率であったが、そのいずれにおいても統計学的に差はなかった。

#### 5. 多変量解析の結果

脳血管障害の合併、虚血性心疾患の合併ないし心血管病変の合併のいずれかを目的因子とし、説明因子として、すでにあげた諸因子に加え、PWV が高値であること、ABI が低値であることないし PWV が高値でありかつ ABI が低値であることのいずれかをを用いた多重ロジスティック回帰分析の結果を表 5 に示した。心血管病変を目的因子とした場合は、PWV 高値を説明因子として用いた場合には独立した説明因子であったが、ABI 低値を説明因子として用いた場合は独立した説明因子ではなく、PWV と ABI の両者が異常であることを説明因子として用いた場合も独立した説



明因子ではなかった。

#### D. 考察

近年、主に大規模臨床試験により様々な薬剤や治療手技により心血管病変の出現進展が予防できることが明らかになっている<sup>2-6)</sup>。したがって、このような治療の適応症例の抽出が一方では重要な問題であるが、そのスクリーニングに際しては、非観血的で短時間で実施可能な検査であることが必須である。現在、このような目的で臨床の場で広く用いられている検査としてはIMT<sup>7)</sup>やPWVが代表的である。近年、PWVとABIの同時測定が可能な機器が開発され、臨床の場に急速に普及している。しかしながら、この両者の併用により心血管病変の検出がより鋭敏になるか否かの成績はなく、本研究ではこの点につき断面調査をおこない検討した。

PWVは、心拍動の大動脈における伝播速度を測定することにより、その硬化度を定量的に評価するものである。本研究に用いたPWV-200は総頸動脈と大腿動脈間の硬化度を測定するものであり、この間の動脈は弾性動脈であることから、PWVの測定結果は主に大動脈を中心とした動脈の粥状硬化度を反映するものと考えられる。本研究では、その感度と特異度からPWV 10 m/sec以上を異常値としたが、これはPWVの分布から異常値を決定した以前の我々の報告と一致する基準であった<sup>8)</sup>。この基準を用いた検討では、PWV高値群では、脳血管障害、虚血性心疾患および心血管病変のいずれの合併も高率であり、PWVがこれらの心血管病変の高リスク患者のスクリーニング指標として有用であることを示唆する成績と考えられた。PWVは、本研究でおこなったように15分の安静後に実施した場合には良好な再現性があるとされている<sup>11,12)</sup>。PWVに影響を及ぼす因子として、年

齢<sup>11,13-18)</sup>、血圧<sup>13-15,18,19)</sup>、性<sup>13,20)</sup>、糖尿病<sup>13,21,22)</sup>、肥満度<sup>19)</sup>、脂質<sup>19)</sup>、喫煙<sup>19)</sup>などの動脈硬化と関連する因子が報告されている。これらの報告を踏まえ、本研究で得られた結果に対するこれら諸因子の影響を検討する目的で、多重ロジスティック回帰分析を行った。その結果、心血管病変に対してPWVは独立した説明因子であり、PWVが心血管病変の臨床的指標として有用であることが示唆された。PWVと関連する諸因子を用いた多変量解析では年齢と血圧以外の諸因子の関与は報告により異なっており<sup>11,19,21)</sup>、また本検査と心血管病変との関連性についてもその見解は一致していない<sup>6,11)</sup>。このような見解の相違の大きな要因は、これらの諸研究がいずれも小規模な断面調査成績であるためと思われる。PWVと心血管病変の合併についての経年観察の成績としては、Blackerらの報告<sup>9)</sup>と我々の報告<sup>8)</sup>がある。Blackerらは末期腎不全例を対象に、我々は主に高齢外来患者を対象に行った経年観察成績のいずれもが、PWVの心血管病変の指標としての有用性を示唆するものであった。本研究も、本来は経年観察結果から評価すべき事項と思われるが、すでに報告したのと同じ方法<sup>8)</sup>で検討しているために、その臨床的信頼性は同様に高いものと思われる。

ABIは、下肢と上肢の収縮期血圧の比で求められ、臨床的には閉塞性動脈硬化症の指標として用いられている。ABIは0.9未満を異常とする判定法が広く用いられている<sup>23-26)</sup>。ABIが粥状硬化の指標であることはすでに多くの報告があるが<sup>8-9)</sup>、心血管病変との関連についての報告は少ない。Papamichaelらは、平均年齢60歳の165例を平均14.5ヶ月観察し、ABIが0.9未満であることが心血管イベントの独立した危険因子であることを報告している<sup>26)</sup>。また、Abbottらは71歳から93歳の2767例を対象に、3~6年の観察を行い、

脳血管障害の合併に対して ABI が 0.9 未満であることが独立した危険因子であることを報告している<sup>25)</sup>。我々の今回の研究では、ABI は脳血管障害および虚血性心疾患のいずれにたいしても ABI の低値は独立した危険因子ではなく、これら緒家の報告と相反するものであった。この理由として、欧米に比し本邦では閉塞性動脈硬化症の頻度は低く、本研究対象症例にも間歇性跛行を呈するような重症の閉塞性動脈硬化症が含まれていないこと、治療中の薬剤についての検討を行っていないこと、経年観察による検討を行っていないことなどが考えられる。一方、Tsai らは、ABI をその値により 3 群に層別に分類し脳血管障害の合併を 7 年間の観察により検討し<sup>29)</sup>、ABI の低下は脳血管障害の独立した危険因子であるが、多変量解析の説明因子を数を増やすと、その相対危険度は漸次低下したと報告している。また、Murabito ら<sup>23)</sup>は 80 歳の 674 名を対象に 4 年間の経年観察を行った結果、脳血管障害に対しては ABI 0.9 未満が独立した危険因子であったが、冠動脈病変の合併ないし全死亡に対してはいずれも独立した危険因子ではなかったと報告している。Resnick らは、45 歳から 74 歳の 4549 例を平均 8.3 年観察し、ABI と死亡率との関連を検討している<sup>30)</sup>。その結果、ABI と死亡率との関連は U 字を呈し、ABI 0.9 以上から 1.4 以下の範囲が最もその死亡率が低値の範囲であったと報告している。これらの結果を総合すると、我々の研究において ABI と心血管病変合併との間に関連を認めなかったのは、前述の諸要因に加え、ABI 高値例に対する配慮を行わなかったことが関連している可能性、諸家の報告では冠動脈病変よりも脳血管障害との関連性の報告が多いのに対し、本研究では独力で外来通院が可能な症例を対象としたため、対象症例が偏っていた可能性なども、その要因として考えられ

る。

今回の PWV と ABI の両者の併用により脳血管障害、虚血性心疾患、これらのいずれかを有する心血管病変のいずれの合併頻度も統計学的に有意な差はなく、PWV のみを用いるよりもその有用性は低いものと考えられた。また、多変量解析でもその結果は同様に脳血管障害、虚血性心疾患、心血管病変のいずれに対しても、PWV と ABI の併用は独立した説明因子ではなかった。

Taniwaki らは、頸動脈硬化の指標として IMT、大動脈硬化の指標として PWV を測定し、2 型糖尿病患者ではそのいずれの硬化も進展していること、各々の進展に関与する共通因子は糖尿病罹病年数のみであることを報告している<sup>23)</sup>。一方、Zureik らは PWV は IMT および頸動脈プラークの合併と関連し、これらの関連性に質的な差がある可能性を報告している<sup>31)</sup>。これらの結果から、PWV は粥状硬化の指標となる他の諸臨床検査とも関連し、有用な臨床指標となることが明らかである。しかし、複数の動脈硬化に関する臨床検査を組み合わせることで、診断の精度が向上するか否かについては報告がない。本研究結果では、前述のごとく PWV と ABI の併用は PWV 単独に比し、心血管病変の検出感度は低下したが、臨床検査の組み合わせの評価を行った点において、その意義は大きいものと思われる。

本研究の問題点としては、第一に対象症例が大学病院に通院加療中の症例であり、合併する諸疾患に対してすでに十分な治療が行われていることがあげられる。このために、多変量解析を行っても、多くの大規模研究ですでに明らかにされている心血管病変の危険因子としての糖尿病、血圧、脂質、尿酸などが独立した危険因子とはならなかった。第二に、治療薬剤に対する配慮を行っていないことも、

本研究の問題点の一つである。近年の大規模臨床試験からスタチン<sup>3)</sup>、アスピリンをはじめとする血小板凝集抑制薬<sup>2)</sup>、 $\beta$ 遮断薬<sup>4)</sup>などもPWVやABIに影響を及ぼすと推察される。今後、集団検診などにおいて未治療症例を対象とした同様の検討や、治療薬を詳細に検討した研究を行い、PWVやABIの有用性についてこれらの面から明らかにする必要があると思われる。第三の問題点としては、本研究が断面調査成績であることがあげられる。対象症例を、独力で外来通院可能な症例としたために脳血管障害などの重篤な障害を残す例や死亡例は当然のことながら含まれておらず、偏った症例を対象とした可能性は否定できない。今後、経年観察を行い、イベント合併の面からの検討を追加する必要があると考えられる。

#### E. 結論

本研究の結果は、PWVは心血管病変の臨床的指標として有用であるが、ABIおよびPWVとABIの組み合わせは心血管病変の臨床的指標としては不適であることを示唆している。近年普及しつつあるPWVとABIの両者を同時測定することが可能な機器においては、PWVは心疾患病変の指標として、ABIは閉塞性動脈硬化症の指標として、異なった対応をすべきであると考えられた。

#### F. 引用文献

- 1) Ross R. Atherosclerosis, an inflammatory disease. *N Engl J Med*; 1999; 14: 115-126.
- 2) The clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events trial investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;494-502.
- 3) Tonkin AM, Colquhoun D, Emberson J, Hagir W, Keech A, Lane G, MacMahon S, Show J, Simes RJ, Thompson PL, White HD, Hunt D. Effects of pravastatin in 3260

- patients with unstable angina: results from the LIPID study. *Lancet* 2000;356: 1871-1875.
- 4) Packer M, Coats AJS, Fowler MB, Katus HA, Krum H, et al. Effects of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-1658.
- 5) Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-84.
- 6) RITA-2 trial participants. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second randomized intervention treatment of angina (RITA-2) trial. *Lancet* 1997;350:461-468.
- 7) O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. 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.
- 8) Nakano 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.
- 9) Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999;99:2434-2439.
- 10) Hasegawa M. Fundamental studies on pulse wave velocity of human aorta. *Jikeikai Med J*; 1970; 85: 742-760.
- 11) Lehmann ED, Hopkins KD, Rawesh A, Joseph RC, Kongola K, Coppack SW, Gosling RG. Relation between number of cardiovascular risk factors/events and noninvasive Doppler ultrasound assessments of aortic compliance. *Hypertension*; 1998; 32: 565-569.
- 12) Wilkinson IB, Fuchs SA, Jansen IM, Spratt JC, Murray GD, Cockcroft JR, Webb DJ. Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by 67 pulse wave analysis. *J Hypertens*.1998; 16:2079-2084.
- 13) Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension*; 1000; 33: 1111-1117.
- 14) Ngim CA, Abdul Rahman AR, Ibrahim A. Pulse wave velocity as an index of arterial stiffness; a comparison between newly diagnosed (untreated) hypertensive and normotensive middle-aged Malay and its

- relationship with fasting insulin. *Acta Cardiol*; 1999; 54:277-282.
- 15) Hasegawa M, Nagao K, Kinoshita Y, Rodbard D, Asahina A. Increased pulse wave velocity and shortened pulse wave transmission time in hypertensive and aging. *Cardiology*; 1997; 88: 147-151.
  - 16) Ohmori K, Wmura S, Takashima T. Risk factors of atherosclerosis and aortic pulse wave velocity. *Angiology*; 2000; 51: 53-60.
  - 17) Safar ME, Blacher J, Mourad JJ, London GM. Stiffness of carotid artery wall material and pressure in human: application to antihypertensive therapy and stroke prevention. *Stroke*; 2000; 31: 782-790.
  - 18) London GM, Guerin AP. Influence of arterial pulse and reflected waves on blood pressure and cardiac function. *Am Heart J*; 1999; 138: 220-224.
  - 19) Taquet A, Bonithon-Kopp C, Simin A, Levenson J, Scarabin Y, Malmejac A, Ducimetiere P, Guize L. Relations of cardiovascular risk factors to aortic pulse wave velocity in asymptomatic middle-aged women. *Eur J Epidemiol*; 1993; 9; 298-306.
  - 20) Von der Heijden-Spek JJ, Staessen JA, Fagard RH, Hoeks AP, Boudier HA, van Bortel LM. Effect of age on brachial artery wall properties differs from the aorta and is gender dependent; a population study. *Hypertension*; 2000; 35: 637-642.
  - 21) Kanda T, Nakamura E, Moritani T, Yamori Y. Arterial pulse wave velocity and risk factors for peripheral vascular disease. *Eur J Appl Physiol*; 2000; 82: 1-7.
  - 22) Taniwaki H, Kanda H, Kawagishi T, Maekawa K, Emoto M, Nishizawa Y, Shoji T, Morii H. Corelation between the intima-media thickness of the carotid artery and aortic pulse-wave velocity in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1851-1857.
  - 23) Murabito JM, Evans JC, Larson MG, Nieto K, Levy D, Wilson PW. The ankle-brachial index in the elderly and risk of stroke, coronary disease, and death: the Framingham Study. *Arch Intern Med* 2003;163:1939-1942.
  - 24) Brevetti G, Silvestro A, Giacomo SD, Bucur R, Di Donato AM, Schiano V, Scopacasa F. Endothelial dysfunction in peripheral arterial disease is related to increase in plasma markers of inflammation and severity of peripheral circulatory impairment but not to classic risk factors and atherosclerotic burden. *J Vasc Surg* 2003;38:374-379.
  - 25) Abbott RD, Rodriguez BL, Petrovitch H, Yano K, Schatz IJ, Potter JS, Masaki KH, Ross GW, Curb JD. Ankle-brachial blood pressure in elderly men and the risk of stroke: The Honolulu Heart Program. *J Clin Epidemiol* 2001;54:973-978.
  - 26) Papamichael CM, Lekakis JP, Stamatelopoulos KS, Papaioannou TG, Alevizaki MK, Cimponeriu AT, Kanakakis JE, Papapanagitpu A, Kalofoutis AT, Stamatelopoulos SF. Ankle-brachial index as a predictor of the extent of coronary atherosclerosis and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2000;86:615-618.
  - 27) Curb JD, Masaki K, Rodriguez BL, Abbott RD, Burchfiel CM, Chen R, Petrovitch H, Sharp D, Yano K. Peripheral artery disease and cardiovascular risk factors in the elderly: The Honolulu Heart Program. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:1495-1500.
  - 28) Zheng ZJ, Sharrett AR, Chambless LE, Rosamond WD, Nieto FJ, Sheps DS, Dobs A, Evans GW, Heiss G. Associations of ankle-brachial index with clinical coronary heart disease, stroke and preclinical carotid and popliteal atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis* 1997;131:115-125.
  - 29) Tsai AW, Folsom AR, Rosamond WD, Jones DW. Ankle-brachial index and 7-year ischemic stroke incidence: The ARIC Study. *Stroke* 2001;32:1721-1724.
  - 30) Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MMG, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, Howard BV. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: The Strong Heart Study. *Circulation* 2004;109:733-739.
  - 31) Zureik M, Temmar M, Adamopoulos C, Bureau JM, Courbon D, Thomas F, Bean K, Touboul PJ, Ducimetiere P, Benetos A. Carotid plaques, but not common carotid intima-media thickness, are independently associated with aortic stiffness. *J Hypertension* 2002;20:85-93.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Suzuki T, Oba K, Igari Y, Matsumura N, Inuzuka Y, Kigawa Y, Ajiro Y, Okazaki K, Nakano H, Metori S: Four-year prospective study of the influence of elevated serum lipoprotein(a) concentration on ischaemic