

男性糖尿病患者における冠動脈疾患の発症リスクは、WHO基準によるメタボリック症候群の存在によっては有意に上昇しなかった。NCEP基準によるメタボリック症候群の存在によつては1.9(95%信頼区間：1.0-3.6)倍と一応有意には上昇するものの、その上昇度は、トリグリセリド150 mg/dl以上を満たした場合のリスク上昇度(2.9(同：1.6-5.3)倍)より小さかった。このことは、日本人男性糖尿病患者において、現在の欧米の代表的基準に基づくメタボリック症候群の診断は、心血管疾患の発症予測にそれほど有用ではなかったことを示唆している。

一方、女性糖尿病患者においては、NCEP基準によるメタボリック症候群の診断は、心血管疾患の予測には有用でないことが判明した。しかしWHO基準に関しては、それを構成する個々の項目(個別の心血管リスクファクター)に当てはまっても、心血管疾患リスクは有意には上昇しなかったのに対し、WHO基準のメタボリック症候群(すなわち、すでに存在する糖尿病に加えて、他の個別リスクファクターを2個以上追加で併せ持った場合)は、3.2(同：1.6-6.5)倍の有意な心血管リスクの上昇がみられることが判明した。言い換えると現行のWHO基準は

日本人女性糖尿病患者の心血管合併症の予測には、かなり有用であるといえる。

このように日本人2型糖尿病における欧米の定義に基づくメタボリック症候群の診断が、それほど臨床的に有用とは言えないという事実は、日本人患者の診療には、欧米の研究結果でなく日本人の大規模臨床データに基づくエビデンスが必要なことを示している。

今後は「高齢者糖尿病を対象とした前向き大規模臨床介入研究」とJDCSのデータを比較検討すれば、このような日本人糖尿病患者の特徴が年齢とともにどのように変化していくのかも含めて、高齢糖尿病患者の病態解明に役立つと思われる。

E. 結論

JDCSの中間解析結果から、2型糖尿病とメタボリック症候群の関係について、これまでの欧米のデータとは異なった結果が得られた。これは日本人(または東アジア人)に適したメタボリック症候群の診断基準の必要性を示唆する。

F. 研究発表（研究論文）

- (1) Sone H, Akanuma Y, Yamada N, Japan Diabetes Complication Study Group. Still a Chance for Diabetes Education . Hormone and Metabolic Research 35: 334-335, 2003.
- (2) 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; 25:2115-6.
- (3) Sone H, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N. Obesity and type 2 diabetes in Japanese patients. Lancet. 2003; 361:85.
- (4) Sone H, Yoshimura Y, Ito H, Ohashi Y, Yamada N, Japan Diabetes Complications Study Group. Energy intake and obesity in Japanese patients with type 2 diabetes. Lancet 363: 248-249, 2004
- (5) Sone H, Mizuno S, Aida R, Ohashi Y, Yamada N. Alcohol Use and Diabetes Mellitus. Ann Intern Med 141:408-9, 2004.
- (6) Sone H, Mizuno S, Ohashi Y, Yamada N. Type 2 diabetes prevalence in Asian subjects. Diabetes Care 27: 1251-1252, 2004.
- (7) Sone H, Yamada N, Mizuno S, Ohashi Y, Ishibashi S, Yamazaki Y. Requirement for hypertension and hyperlipidemia medication in U.S. and Japanese patients with diabetes. Am J Med. 117:711-2, 2004.
- (8) Sone H, Mizuno S, Fujii H, Yoshimura Y , Yamazaki Y, Ishibashi S, Katayama S, Saito Y, Hideki I, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N. Japan Diabetes Complications Study (JDCCS) Group. Is the diagnosis of metabolic syndrome useful for predicting cardiovascular disease in Asian diabetic patients? –Analysis from the Japan Diabetes Complications Study–. Diabetes Care (in press)
- (9) 曾根博仁, 水野佐知子, 大橋靖雄, 齋藤康, 井藤英喜, 山下英俊, 清野弘明, 松岡健平, 山崎義光, 片山茂裕, 赤沼安夫, 山田信博, JDCCS グループ Japan Diabetes Complications Study (JDCCS) の中間結果 Diabetes Frontier 14(4): 445-450 2003.
- (10) 曾根博仁, 赤沼安夫, 山田信博, JDCCS グループ. 糖尿病における

血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究(Japan Diabetes Complications Study (JDCS)) の中間報告. 内分泌・代謝科 16(6): 575-581, 2003.

- (11) 曾根博仁, 赤沼安夫, 山田信博, JDCS グループ 日本人糖尿病患者における動脈硬化性疾患の現状: JDCS より. 糖尿病 46: 903-905, 2003.
- (12) 曾根博仁, 山田信博 糖尿病患者における降圧療法の心血管イベント抑制効果 COMPLICATION 糖尿病と血管 9:139-144, 2004.
- (13) 曾根博仁, 齋藤康, 吉村幸雄, 石橋俊, 井藤英喜, 山下英俊, 山崎義光, 片山茂裕, 大橋 靖雄, 赤沼 安夫, 山田 信博, JDCS グループ 医学と医療の最前線. 糖尿病と合併症-日本人における最近の動向- 日本内科学会誌 93:2427-2434, 2004
- (14) 曾根博仁, 水野佐知子, 藤井仁美, 大橋靖雄, 赤沼安夫, 山田信博, JDCS グループ. Japan Diabetes Complications Study (JDCS)にみるメタボリックシンドローム 動脈硬化予防 3:34-41, 2004

G. 知的財産権の出願・登録状況
該当するものは特になし

表 1 JDCS登録患者における、World Health Organization (WHO)およびNational Cholesterol Education Program (NCEP)の定義に基づくメタボリック症候群 (MetS) の有無別の心血管疾患発症率 (1000人年あたり)

	合計	WHO診断基準MetS			NCEP診断基準MetS		
		(-)	(+)	<i>P</i> 値	(-)	(+)	<i>P</i> 値
男性							
冠動脈疾患	9.8	8.4	11.3	0.34	7.0	13.5	0.04
脳卒中	7.7	5.1	10.3	0.05	6.6	9.1	0.35
上記のいずれか	17.1	12.7	21.6	0.03	13.0	22.6	0.02
女性							
冠動脈疾患	5.5	2.9	8.0	0.04	4.4	7.3	0.27
脳卒中	7.2	2.8	11.2	<0.01	6.2	8.8	0.38
上記のいずれか	12.6	5.7	19.0	<0.01	10.7	15.6	0.22

表 2

World Health Organization (WHO) および National Cholesterol Education Program (NCEP) のメタボリック症候群 (MetS) 診断基準、およびその各項目を満たす患者の比率、および満たした際の心血管疾患ハザード比 (95%信頼区間)

個別項目	登録時有病率 (%)				冠動脈疾患ハザード比		脳卒中ハザード比		冠動脈疾患または脳卒中ハザード比	
	男	女	男	女	男	女	男	女	男	女
1a BMI>30 or ウェスト/ヒップ比 >0.90 (男性), > 0.85 (女性)	39.4	37.5	1.3 (0.7, 2.5)	1.2 (0.5, 3.0)	1.3 (0.7, 2.6)	1.1 (0.5, 2.3)	1.4 (0.8, 2.2)	1.2 (0.6, 2.1)		
1b 腹囲 ≥ 85cm (男性), 90 cm (女性)	36.7	9.6	1.7 (0.9, 3.0)	1.0 (0.2, 4.4)	0.90(0.4, 1.9)	1.1 (0.3, 3.7)	1.3 (0.8, 2.1)	1.1 (0.4, 2.8)		
2a 収縮期血圧 ≥140 または拡張期血圧 ≥90 mmHg	38.9	38.9	0.8 (0.4, 1.6)	1.0 (0.4, 2.6)	2.1 (1.1, 4.3)	2.4 (1.1, 5.5)	1.3 (0.8, 2.1)	1.8 (1.0, 3.2)		
2b 収縮期血圧 ≥130 または拡張期血圧 ≥85 mmHg	60.7	62.2	0.9 (0.5, 1.6)	0.9 (0.4, 2.2)	1.4 (0.7, 2.9)	1.8 (0.7, 4.5)	1.1 (0.6, 1.7)	1.2 (0.7, 2.4)		
3 トリグリセリド (TG) ≥150 mg/dL	24.8	21.0	2.9 (1.6, 5.3)	1.7 (0.6, 4.4)	1.1 (0.5, 2.4)	0.7 (0.2, 1.9)	2.0 (1.2, 3.2)	1.1 (0.5, 2.2)		
4 HDLコレステロール (HDL-C) ≤ 40 mg/dL	19.3	36.3	1.8 (0.9, 3.5)	1.5 (0.6, 3.6)	1.0 (0.4, 2.5)	1.3 (0.6, 2.9)	1.6 (0.9, 2.6)	1.3 (0.7, 2.4)		
5 TG ≥50 mg/dL or HDL-C <35 mg/dL	28.5	27.0	2.8 (1.6, 5.2)	1.8 (0.7, 4.5)	0.9 (0.4, 1.9)	1.6 (0.7, 3.5)	1.8 (1.1, 2.9)	1.6 (0.9, 2.9)		
6 尿中アルブミン排泄率 > 30 µg/g CRE	51.2	57.7	1.2 (0.6, 2.3)	2.9 (1.0, 8.7)	1.8 (0.9, 3.8)	1.1 (0.5, 2.4)	1.4 (0.9, 2.3)	1.6 (0.8, 3.0)		
7 LDLコレステロール ≥ 120 mg/dL	45.1	65.2	2.1 (1.1, 3.9)	1.2 (0.5, 3.2)	0.9 (0.5, 1.8)	0.6 (0.3, 1.3)	1.4 (0.9, 2.3)	0.8 (0.4, 1.4)		
8 現在の喫煙	43.9	8.7	1.4 (0.7, 2.5)	0.6 (0.1, 4.3)	0.9 (0.4, 1.8)	2.5 (0.8, 7.3)	1.2 (0.7, 1.9)	1.6 (0.6, 4.1)		

9	一日日本酒換算1.5以上の飲酒	12.4	0.2	0.7 (0.3, 2.1)	0.0 (0.0, 0.0)	1.0 (0.4, 2.8)	0.0 (0.0, 0.0)	0.9 (0.4, 1.8)	0.0 (0.0, 0.0)
糖尿病以外のWHO診断基準項目 (1a, 2a, 5, 6) を満たす個数									
0		18.6	16.4	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
≥1	(vs. <1)	81.5	83.6	1.7 (0.7, 4.5)	3.9 (0.5, 28.4)	1.0 (0.4, 2.5)	2.3 (0.5, 9.7)	1.2 (0.7, 2.4)	2.8 (0.9, 9.0)
≥2	(vs. <2, メタボリック症候群)	51.2	52.5	1.3 (0.7, 2.4)	2.8 (1.0, 7.9)	2.0 (1.0, 4.1)	3.7 (1.4, 9.9)	1.6 (1.0, 2.6)	3.2 (1.6, 6.5)
≥3	(vs. <3)	21.8	20.7	1.8 (1.0, 3.5)	1.3 (0.5, 3.7)	2.1 (1.0, 4.4)	1.1 (0.4, 2.7)	1.9 (1.2, 3.2)	1.2 (0.6, 2.4)
糖尿病以外のNCEP診断基準項目 (1b, 2b, 3, 4) を満たす個数									
0		20.1	21.6	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
≥1	(vs. <1)	79.9	78.4	1.9 (0.7, 4.9)	1.6 (0.4, 5.6)	1.0 (0.4, 2.2)	6.4 (0.9, 46.7)	1.3 (0.7, 2.4)	2.7 (1.0, 7.7)
≥2	(vs. <2, メタボリック症候群)	45.0	38.0	1.9 (1.0, 3.6)	1.7 (0.7, 4.0)	1.4 (0.7, 2.8)	1.3 (0.6, 2.8)	1.8 (1.1, 2.8)	1.4 (0.8, 2.5)
≥3	(vs. <3)	14.5	11.5	2.5 (1.3, 4.9)	0.9 (0.2, 3.7)	0.9 (0.3, 2.4)	0.3 (0.0, 2.2)	1.8 (1.0, 3.2)	0.5 (0.2, 1.7)

研究要旨：痴呆を合併しない高齢者糖尿病の認知障害について、井藤班サブグループ研究を行っている。今回は認知機能と糖尿病の臨床指標、および頭部 MRI 画像所見（白質病変と脳萎縮）との相互の関連について、登録時のデータを正準相関解析を用いて検討した。認知機能と白質病変との関連では、単語遅延再生と MMSE と WAIS-R 符号の低下は、脳室周囲高信号域、視床の病変と相関していた。認知機能障害、白質病変は加齢と相関したが、糖尿病のコントロールや脂質・血圧のコントロール、また糖尿病の血管合併症との関連は認められなかった。認知機能と脳萎縮との関連では、単語再生・物語遅延再生・WAIS-R 符号の低下と前頭葉の萎縮が相関した。また脳萎縮は高齢、低拡張期血圧とも相関した。今後、前向き介入試験においてこれらの関連について解析することが重要と考えられた。

A. 研究目的

高齢者糖尿病では、非糖尿病と比べて認知機能が低下していることが知られている。また高齢者糖尿病は血管性痴呆のみならずアルツハイマー型老年痴呆のリスクファクターであることが、近年の疫学研究から明らかになってきた。しかし糖尿病のどのような要因が認知機能低下を来すかについては、ほとんど知見が見られない。そこで私達は長寿科学総合研究のサブグループ研究として高齢者糖尿病の認知機能を前向きに追跡する研究を行っている。本報告では、その初年度の患者データを解析し、認知機能と糖尿病の臨床指標、および頭部 MRI 画像所見（白質病変と脳萎縮）との相互の関連についてを検討を行った。

B. 研究方法

a. 対象

厚生省長寿科学総合研究—高齢者糖尿病を対象とした前向き大規模臨床介入研究に登録された対象者のうち、認知機能検

査に同意の得られた 95 名を対象とした。対象の除外基準は、以下の通りである。

- 1) 痴呆または MMSE20 点以下の症例。
- 2) 失語等の言語障害や難聴等でコミュニケーションがとりにくい症例。
- 3) ADL の著しい低下、著しい視力障害を有する症例。
- 4) 慢性腎不全 (Cre 1.5mg/dl 以上) を有する症例。
- 5) 脳血管障害急性期の症例
- 6) 症候性脳梗塞の既往のある症例。

b. 評価項目

高齢者糖尿病において、認知機能、糖尿病の臨床指標、頭部 MRI 検査を行った。認知機能は、以下の心理検査バッテリーを作成し評価した。

全般的知能：Mini-Mental State Examination (MMSE)。前頭葉機能：Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R) の符号および Stroop test。記憶検査：Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) の 10 単語再生(直後・遅延)、武蔵病院版メモ

リーテストの物語再生(直後・遅延)。

糖尿病の臨床指標：年齢、性別、罹患年数、教育年数、Body mass index (BMI)、Waisthipratio、FBS、HbA1c、IRI、total cholesterol、triglyceride、HDL-C、糖尿病性細小血管合併症（網膜症・腎症・神経症）・虚血性心疾患。血圧、高血圧の既往。

頭部 MRI：深部白質病変は、白質病変の大きさを 3mm 未満、3mm 以上 10mm 未満、10mm 以上の 3 つのカテゴリに分類し、部位別にその体積を計測した(図 1)。脳室周囲高信号に関しては、左右の側脳室前角部・体部・後角部の計 6 部位において、それぞれ 5 段階評価を行い、その合計点数で評価した(図 1)。脳萎縮については、Evan's ratio、inverse Cella Media Index、Caudate Head Index、Basal Cistern Index にて評価した(図 2)。

統計解析：本研究では認知機能、糖尿病の臨床指標、頭部 MRI に多数の因子が含まれており、これら相互の相関を探索的に解析することが目的である。そこで正準相関解析を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は基本的に観察、および非侵襲的な研究であり、対象者の身体的・精神的な不利益になる可能性はない。研究結果は個人の情報が主たるデータベースとなるが、個人情報情報を非特定化して、情報の保護に特に留意する。

C. 研究結果

認知機能と皮質下病変との検討(表 1)：単語遅延再生・MMSE・WAIS-R 符号の成績が良いことは、脳室周囲高信号域・視床の

病変が少ないことと相関していた。

認知機能と臨床指標との検討(表 2)：単語直後再生・物語遅延再生・WAIS-R 符号の成績が悪いことは、高齢であり、糖尿病罹患期間が長いことと相関した。

皮質下病変と臨床指標との検討(表 3)：側頭葉白質病変、視床病変、および総皮質下病変が進行していることは、年齢と相関していた。

認知機能と脳萎縮との検討(表 4)：単語再生(直後・遅延)、物語遅延再生、WAIS-R 符号の成績が悪いことは、Evan's ratio、caudate head index、および inverse cella media index が大きいことと相関していた。即ち、単語再生・物語遅延再生・WAIS-R 符号の点数が悪くなるほど、前頭葉や尾状核近傍の萎縮の程度が強いことを示した。

脳萎縮と臨床指標との検討(表 5)：前頭葉、基底核近傍、側頭葉の萎縮が強いほど、年齢が高く、拡張期血圧が低かった。

D. 考察

高齢者糖尿病での認知機能低下、頭部 MRI での白質病変・脳萎縮、糖尿病の臨床指標との相互の相関について検討を行った。認知機能と白質病変との解析では、単語遅延再生と MMSE と WAIS-R 符号検査は、脳室周囲高信号域、視床の病変との相関が示された。記憶の形成に重要な内側辺縁系や外側辺縁系の神経回路や前頭葉皮質下連絡路の障害により、これらの機能低下が生じている可能性が考えられた。認知機能、白質病変と臨床指標との関連では、年齢が高いことが重要であったが、一方、糖尿病のコントロールや脂質・血

圧のコントロール、糖尿病の血管合併症との関連は認められなかった。

認知機能と脳萎縮との関連では、単語再生・物語遅延再生・WAIS-R 符号と前頭葉の萎縮が強いことと関連した。また脳萎縮は高齢であるほど、また拡張期血圧が低い患者で強かった。

今回、明らかになった相関について、今後の前向き介入試験において解析を行いたい。

E. 結論

痴呆を合併しない高齢者糖尿病における認知機能低下は、大脳白質病変や脳室周囲領域、脳萎縮の指標と関連することが示された。また深部白質病変は、糖尿病代謝の指標、糖尿病血管合併症の指標とは、相関を示さなかった。脳萎縮は、年齢が高く、拡張期血圧が低いことと相関していた。

F. 健康危惧情報 特にありません。

G. 研究発表

1. 論文発表 別紙の通りです。

2. 学会発表

櫻井 孝、横野浩一：高齢者糖尿病の認知機能障害の成因—第 47 回日本糖尿病学会年次学術集会シンポジウム『加齢と糖尿病』（2004 年 5 月 22 日-24 日、東京）

明寄太一、櫻井 孝、横野浩一、梅垣宏行、井口昭久、荒木 厚、水野佐智子、大橋靖雄、井藤英喜：高齢者糖尿病の認知機能の変化に関

する前向き介入研究—「高齢者糖尿病を対象とした前向き大規模介入試験」のサブグループ研究—

第 47 回日本糖尿病学会年次学術集会（2004 年 5 月 22 日-24 日、東京）

櫻井 孝：高齢者糖尿病における認知機能障害の研究 第 46 回日本老年医学会学術集会ノバルチス老化および老年医学研究基金 2002 年度研究助成受賞者講演（2004. 6. 18-20. 東京）

Oizumi XS、櫻井 孝、横野浩一、長谷川和男：アルツハイマー型痴呆を合併した高齢者糖尿病の特徴—第 46 回日本老年医学会学術集会（2004. 6. 18-20. 東京）

藤平和弘、三條みどり、山田克巳、安田尚史、森山啓明、原 賢太、櫻井 孝、永田正男、横野浩一：高齢者糖尿病患者の心機能 (BNP) 及び腎機能 (U—alb) の指標についての検討—第 46 回日本老年医学会学術集会（2004. 6. 18-20. 東京）

三條みどり、永田正男、明寄太一、安田尚史、森山啓明、原 賢太、櫻井 孝、岡野裕行、横野浩一：頸動脈硬化と生活習慣病、動脈硬化性疾患との関連 第 46 回日本老年医学会学術集会（2004. 6. 18-20. 東京）

櫻井 孝、横野浩一：高齢者糖尿病と痴呆の関係—神戸市民フォーラム in 2004「糖尿病でも生き生き長寿」（神戸 2004. 7. 10）

櫻井 孝、明寄太一、楊 波、横野浩一：カルシウム、PKC 依存性代謝経路を介したシナプスでの乳酸の利用—Neuro2004 第 27 回日本神経科学大会、第 47 回日本神経化学会大会(2004. 9. 21-23, 大阪)

T. Sakurai, T. Akisaki, B. Yang, H. Hirai, T. Takata, K. Yokono : Calcium and protein kinase C (PKC) dependent metabolic process for synaptic utilization of lactate in rat hippocampus. Society for Neuroscience 34th Annual Meeting (October 23-27, 2004, San Diego, CA)

安田尚史、森山啓明、原 賢太、櫻井孝、岡野裕行、永田正男、横野浩一：ブフォルミン投与により著明なインスリン減量効果を認めたウエルナー症候群の一例—第 15 回

日本老年医学会近畿地方会
(2004. 11. 6、大阪)

藤平和弘、馬場久光、神田水鈴、奥町恭代、明寄太一、河野泰博、矢谷宏文、黒原みどり、山田克己、櫻井 孝、永田正男、横野浩一：高齢糖尿病患者における腎症及び心機能低下の進展に与える因子の検討—第 15 回日本老年医学会近畿地方会 (2004. 11. 6、大阪)

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 特にありません。
2. 実用新案登録 特にありません。
3. その他 特にありません。

図1 深部白質病変(左)と脳室周囲高信号域(右)

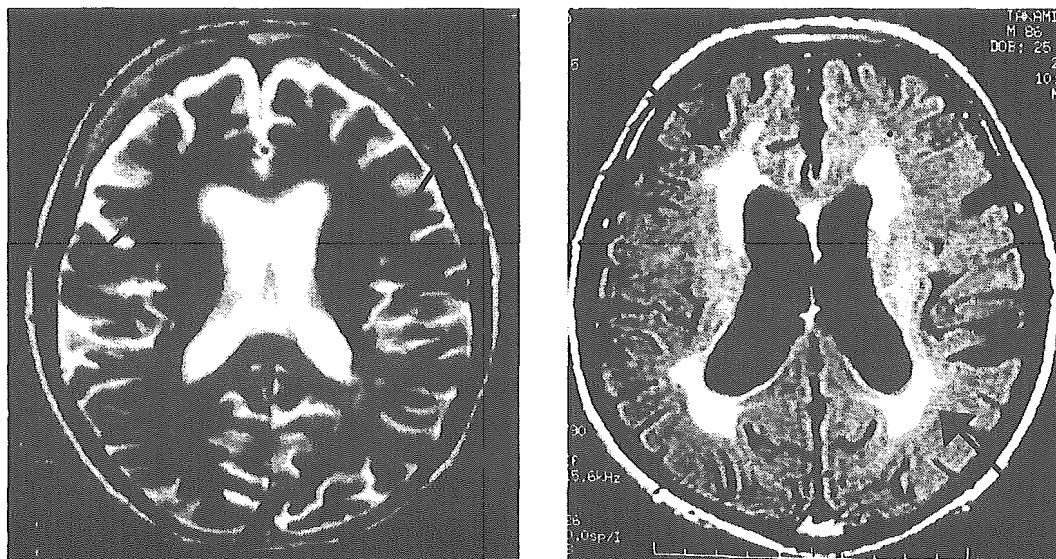
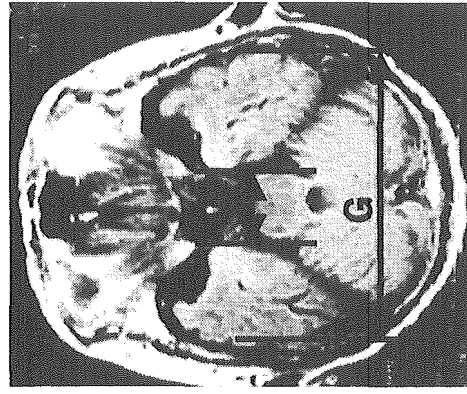
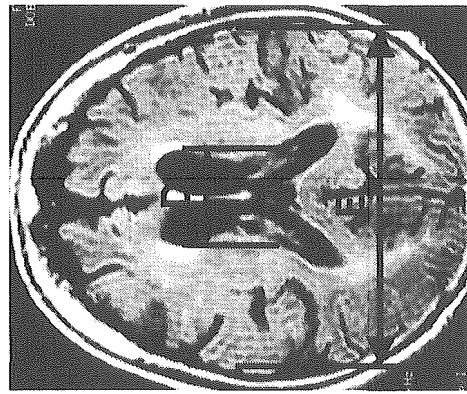
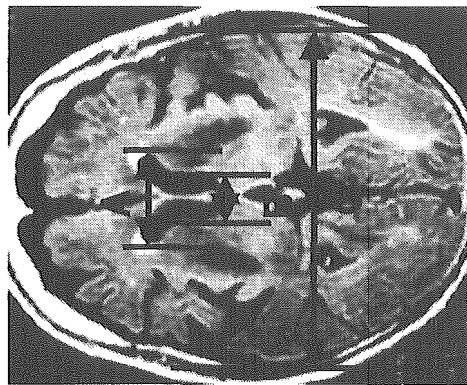


図2 萎縮評価部位



A, 側脳室前角部の最大径; B, 両側尾状核頭部間径; C, 同スライス頭蓋内最大径; D, 正中室間最大径; E 同スライス頭蓋内最大径; F, 脳槽基底部両側側頭葉間径; G, 同スライス頭蓋内最大径
Evans' ratio= A/C, Caudate Head Index= B/C, inverse Cella Media Index= D/E, Basal Cistern Index= F/G

表 1. 認知機能と皮質下病変の正準相関解析

正準相関変数: 0.64

単語直後再生	0.32	前頭葉白質病変	-0.08
単語遅延再生	0.45	頭頂葉白質病変	-0.35
物語直後再生	0.12	側頭葉白質病変	-0.33
物語遅延再生	0.28	後頭葉白質病変	0.34
MMSE	0.65	視床	-0.40
Stroop test	-0.24	基底核	-0.23
WAIS-R	0.76	総白質病変	-0.35
		脳室周囲高信号域	-0.46

表 2. 認知機能と臨床指標の正準相関解析

正準相関変数: 0.70

単語直後再生	-0.46	年齢	0.48
単語遅延再生	-0.39	糖尿病罹病期間	0.45
物語直後再生	-0.21	BMI	0.19
物語遅延再生	-0.58	Waist/Hip ratio	0.08
MMSE	-0.01	拡張期血圧	-0.31
Stroop test	0.31	糖尿病合併症	0.30
WAIS-R	-0.64	Fasting Blood Glucose	-0.21
		HbA1c	0.10
		Insulin	-0.17
		Total-Cholesterol	-0.28
		Triglyceride	-0.34
		HDL-Cholesterol	0.25

表 3. 皮質下病変と臨床指標の正準相関解析

正準相関変数; 0.81

前頭葉白質病変	0.35	年齢	0.72
頭頂葉白質病変	0.36	糖尿病罹病期間	-0.34
側頭葉白質病変	0.74	BMI	0.01
後頭葉白質病変	-0.15	Waist/Hip ratio	0.14
視床	0.42	拡張期血圧	0.08
基底核	0.18	糖尿病合併症	-0.15
総白質病変	0.40	Fasting Blood Glucose	-0.30
脳室周囲高信号域	0.24	HbA1c	0.06
		Insulin	0.14
		Total-Cholesterol	0.28
		Triglyceride	0.01
		HDL-Cholesterol	0.11

表 4. 認知機能と脳萎縮の正準相関解析

正準相関変数; 0.61

単語直後再生	-0.80	Evans' Ratio	0.84
単語遅延再生	-0.61	Caudate Head Index	0.79
物語直後再生	-0.28	inverse Cell Media Index	0.92
物語遅延再生	-0.55	BasalCistern Index	0.35
MMS E	-0.32		
Stroop test	0.08		
W A S-R	-0.72		

表 5.脳萎縮と臨床指標の正準相関解析

正準相関変数; 0.52

Evans' Ratio	0.59	年齢	0.55
Caudate Head Index	0.73	糖尿病罹病期間	0.24
inverse Cella Media Index	0.71	BMI	0.11
BasalCistem Index	0.56	Wa ist/Hip ratio	0.16
		拡張期血圧	-0.55
		糖尿病合併症	0.03
		Fasting Blood Glucose	0.00
		HbA1c	-0.08
		Insulin	-0.26
		TotalCholesterol	-0.31
		Triglyceride	-0.43
		HDL-Cholesterol	0.30

高齢者糖尿病治療と健康寿命に関するランダム化比較研究
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 高齢者糖尿病を対象とした前向き大規模臨床介入研究(J-EDIT)の登録時のデータのうち、認知機能のスクリーニング検査である Mini-Mental State Examination (MMSE)の得点と臨床的なデータとの関連について解析を行ったところ、年齢が高いこと、身長が低いこと、BMI が小さいこと、糖尿病罹病期間が長いこと、Lp(a)が低いこと、運動習慣がないことが、高齢糖尿病患者の認知機能低下と関連する可能性が示唆された。

A. 研究目的

近年、高齢糖尿病患者においては、非糖尿病高齢者にくらべ軽度の認知機能の低下を認めることが指摘されるようになってきた。しかしながら、認知機能低下の原因や関連する因子については不明な点が多く、予防のためにどのような治療をおこなうべきかについても明らかになっていない点が多い。

糖尿病患者においては脳卒中の合併が多いことはよく知られており、認知機能低下の原因のひとつとして、脳血管障害があることは明らかであるが、それ以外の因子を特定し介入をおこなうことによって高齢糖尿病患者の認知機能低下を予防することは、今後の老年医学における重要な課題の一つと言える。

B. 研究方法

高齢者糖尿病を対象とした前向き大規模臨床介入研究(J-EDIT)の登録時デ

ータのうち、認知機能のスクリーニング検査である Mini-Mental State Examination (MMSE)の得点と臨床的なデータについて解析を行った。今回の検討では、脳血管障害以外の要因を明らかにするために対象者は、登録患者で MMSE のデータがあるもののうち、脳血管障害の既往のないものとした。

目的変数としては MMSE の得点を23点から29点と30点の2群にわけた。

説明変数としては以下の項目を用いた(下線は連続変数)。

- 1) demographic variables: 年齢、性、BMI、waist/hip比、喫煙(3分類)、ブリンクマン指数、アルコール(3分類)、アルコール量
- 2) 糖尿病関連因子:罹病年数、HbA1c、低血糖の頻度、治療法(3分類)、インスリン注射の回数、
- 3) 動脈硬化の危険因子:TC、TG、HDL-C、Lp(a)、IRI 値(I

インスリン治療以外)、(収縮期血圧、
拡張期血圧)

4) 合併症:

網膜症:(ステージ 0~4)、黄斑症
(ステージ 0/1~3)、

視力(最も悪い方の矯正視力で 0.7
以上, 0.6~0.2, 0.1 以下の3分類)

腎症:尿マイクロアルブミン比で 0~30
未満, 30 以上から 300 未満, 300 以上に
分類

腎不全:血清 Cr により 1.5 未満と 1.5
以上に分類

有症状神経障害(腱反射の消失+
自覚症状)

虚血性心疾患

ECG異常(ST低下、T波逆転または
平低化、または Q、QS 異常)

5) 薬物

降圧剤の有無、降圧剤の種類(CAB,
ACEI)、スタチンの使用の有無

6) 年齢者総合機能評価

老研式 ADL、Barthel index

GDS-15、

糖尿病負担度:症状負担度(C1~
C4)、生活上負担度(D1~D5)、食
事療法負担度(E1~E4)、治療負担
度(F1~F3)、糖尿病不安度(G1~
G4)、治療不満足度(H2~H4)

7) 体活動量:Baecke の身体活動量

8) 栄養食事摂取:吉村の FFQ

9) 食事の実行度(J1~J4)、食習慣

(K1~K4)、自己効力感(M1~M
4)

連続変数についてはt検定を、非連続変
数については χ^2 乗検定を行い、統計
学的に有意な因子($p < 0.05$)を投入して
ロジスティック回帰分析を行った。

(倫理面への配慮)

すべて研究登録時に文書によるインフォ
ームドコンセントが得られており、また解
析は個人が特定されない記号化された
状態にて行われた。

C. 研究結果

単回帰の結果以下の因子が有意なもの
として抽出された。

年齢、身長、体重、BMI、糖尿病罹病期
間、Lp(a)、拡張期血圧、脈圧、過去最
大体重、ヒップ、降圧薬内服の有無、
alcohol、運動習慣の有無、糖尿病性腎
症

これらの因子を投入してロジスティック回
帰分析を行ったところ、表1にしめすよう
に、年齢、身長、BMI、糖尿病罹病期間、
Lp(a)、運動習慣の有無が有意な因子と
して選択された。

D. 考察

今回の研究では、高齢糖尿病患者の認

知機能低下に関連する可能性があるいくつかの因子が特定されたが、特に介入可能な因子として運動習慣の有無があがったことが興味深い。近年、いくつかの疫学研究などでも、運動習慣があることが痴呆の発症を予防する可能性が示されている。運動による認知機能低下予防効果については、血圧、血糖などの改善を介する機序、運動によるストレスホルモンの低下、運動による脳内の神経保護因子の増加など複数の機序が想定されうるが、今後さらに検討が必要と考えられる。

また、BMI は大きな方が認知機能の低下のリスクが少ないという結果であったが、これについても、BMI の低下者が栄養面で不足によって認知機能低下がおこっていた可能性も否定はできないものの、肥満高齢者は血中エストロゲンが高値であることなどのしられており、軽度の肥満者において認知機能低下が予防されている可能性も考えうる。

E. 結論

今回の研究では、年齢が高いこと、身長が低いこと、BMI が小さいこと、糖尿病罹病期間が長いこと、Lp(a)が低いこと、運動習慣がないことが、高齢糖尿病患者の認知機能低下と関連する可能性が示唆された。

F. 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.18/1, 42-46 2004

2. 学会発表

第47回日本糖尿病学会年次学術集会、2004年、東京

高齢糖尿病患者における認知機能低下の検討

梅垣宏行、茂木七香、井藤英喜、井口昭久

第46回日本老年医学会 2004年、千葉
高齢2型糖尿病患者の認知機能の経年変化

梅垣宏行、茂木七香、磯部麻里、家田さつき、井口昭久

第80回 中部地区老年医学談話会 2004年9月11日 名古屋

高齢者糖尿病患者の認知機能の検討

梅垣宏行、茂木七香、井口昭久

G. 知的所有権の取得状況

なし

表1

説明変数	単位	オッズ比の 点推定値	オッズ比の 95%信頼区間	p 値
年齢	歳	1.073	1.035 ~ 1.113	0.0001
身長	cm	0.970	0.951 ~ 0.989	0.0021
BMI	kg/m ²	0.945	0.901 ~ 0.990	0.017
糖尿病罹病期間	年	1.019	1.001 ~ 1.036	0.0367
Lp(a)	mg/dL	1.009	1.001 ~ 1.017	0.0306
運動習慣	0:無,1:有	0.690	0.494 ~ 0.966	0.0304

高齢Ⅱ型糖尿病患者における認知機能に関する研究
視覚性注意力・Working Memory と HbA1c・血中インスリン値の関連について—

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：高齢Ⅱ型糖尿病患者を対象に、視覚的注意を要する実行機能と Working Memory について、血糖コントロール状態とインスリン抵抗性の2面から関連性を評価した。視覚的注意を要する実行機能 (Trail Making Test A・Visual Search の速さ) は、インスリン抵抗性と負の相関が認められた。

A. 研究目的

糖尿病は、インスリン抵抗性とインスリン分泌不全による高血糖状態と考えられる。近年、高齢糖尿病患者では健常者に比べ認知機能が低下している、との報告が多いが、インスリン抵抗性と高血糖が、どのような認知機能と関連しうるかを調査した報告は少ない。

我々は、平成16年6月より認知機能に及ぼす運動の効果を調査するために運動療法教室を週に1回行っている。運動はインスリン抵抗性を改善する効果があり、糖尿病の管理において非常に重要な手段である。しかし、速効性・有効性・簡便性などの面から内服薬のみが用いられ、食事療法や運動療法が行われていないことが多い。高齢期における認知機能がインスリン抵抗性と関わりがあるのか、血糖コントロール状態に影響されるのかによっては、高齢期の糖尿病患者に対する治療のあり方を見直す必要もある。このような視点から、血糖コントロー

ル状態とインスリン抵抗性が認知機能に及ぼす影響について調査した。

B. 研究方法

【対象】認知機能に及ぼす運動介入調査に協力の得られた被験者のうち、MMSE が 24 点以上の高齢Ⅱ型糖尿病患者で、インスリン治療を行っていない 10 名(男 3 名と女 7 名)である。

【検査項目】

(認知機能検査) Trail Making Test A (TMT-A)、Visual Search、数唱(並べ替え)

(血液検査) 血糖値、インスリン値、HbA1c

(身体計測) 身長、体重

(倫理面への配慮)

調査目的とその内容について説明の上、書面にて同意を得た。

C. 研究結果