

参加者の内訳は、内服治療を行っている者が6名と食事療法のみの者が4名で、平均年齢は74±5.1歳、教育歴は9.7±2.4年、血糖コントロール(HbA1c)は6.1±1.0%、であった。TMT-Aの平均時間は53.3±12.3秒であったが、個々の時間は血糖コントロール(HbA1c)と相関せず、むしろ血中インスリン値($r=0.715$, $p=0.020$)やHOMA-R($r=0.638$, $p=0.047$)と相関性を示した(図1)。同様に、Visual Searchの課題処理(列数/2分)も血中インスリン値($r=-0.677$, $p=0.0315$)やHOMA-R($r=-0.795$, $p=0.0059$)との相関性を示した(図2)が、血糖コントロールとの間に相関性は見られなかった。4桁の数唱課題の処理(秒/10個)は、血糖コントロールにも血中インスリン値にも相関性は認められなかった。

D. 考察

今回の認知機能調査で用いた心理検査は、TMT-AとVisual Searchが視覚性注意力に関わる実行機能検査であり、前頭葉の機能を反映することが知られている。数唱(並べ替え)課題はいわゆるWorking Memoryを評価する方法として用いられ、前頭前野の機能を反映するとされる。我々の検討では、視覚的注意を要する実行機能は、血糖コントロール状態よりも、血中インスリン値やインスリン抵抗性が高い程低下していることが示され

た。一方、Working Memoryはそのいずれとも相関しなかった。課題処理の速さは、一般に加齢に伴って低下することが知られているが、我々の結果に基づけば、インスリン抵抗性を有する高齢Ⅱ型糖尿病患者では、より一層低下する可能性が推測される。逆に、インスリン抵抗性の改善が課題処理速度を改善しうるか否かについては、今後、運動療法やインスリン抵抗性改善薬という手段をもって検討したいと考える。

E. 結論

視覚的注意を要する実行機能は、血糖コントロール状態よりもインスリン抵抗性と関連する可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mogi N., Umegaki H., Hattori A., Miura H., et al., Cognitive function in Japanese elderly with type 2 diabetes mellitus. J Diabetes and Its complications. 2004. 18 (42-46).
- 2) Komori T., Yoshida F., Nakamura J., Miyazaki S., Miura H., et al., Metformin ameliorates treatment of obese type 2 diabetic patients with mental retardation; its effects on eating behavior and serum leptin levels. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2004. 112 (422-428).

- 3) 三浦久幸、有園陽子、遠藤英俊 高齢者のナラティブ・ベイスト・メディスン (NB M) . Geriatric Med. 2004.42(487-493)
 - 4) 三浦久幸、遠藤英俊 痴呆症の早期診断と対策 . 日本醫事新報.2004.4173(1-9).
 - 5) 三浦久幸、遠藤英俊 痴呆症の早期診断(臨床) 4. 地域における痴呆症の早期診断の試み - SKT (Syndrom Kurz Test)を用いて-. 日本老年医学会雑誌 2004.41(183-185)
 - 6) 佐竹昭介、遠藤英俊 IV生活習慣病の運動療法 痴呆. 佐藤祐造[編著]運動療法と運動処方 文光堂 2005. 218-220
- 2) 三浦久幸、金山由美子、茂木七香、遠藤英俊:軽症痴呆高齢者に対する音楽療法の効果と意義-生活自立度、認知機能、介護負担度、脳画像への影響について- 第4回日本音楽療法学会 2004年9月4-5日 倉敷
 - 3) 茂木七香、三浦久幸他 外来痴呆患者を対象とし小集団で行った、回想を中心とした音楽療法の試み 第5回日本痴呆ケア学会 2004年9月18-19日 新潟
 - 4) 金山由美子、三浦久幸他 軽症痴呆患者への音楽療法 第2報;患者と家族を支える場としての役割第5回日本痴呆ケア学会 2004年9月18-19日 新潟
- G. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

2. 学会発表

- 1) 三浦久幸、有園陽子、遠藤英俊:軽度認知障害(MCI)患者への告知とその後の精神的サポートとしてのナラティブ(語り)アプローチの役割 第15回日本老年医学会東海地方会 2004年9月名古屋

图1

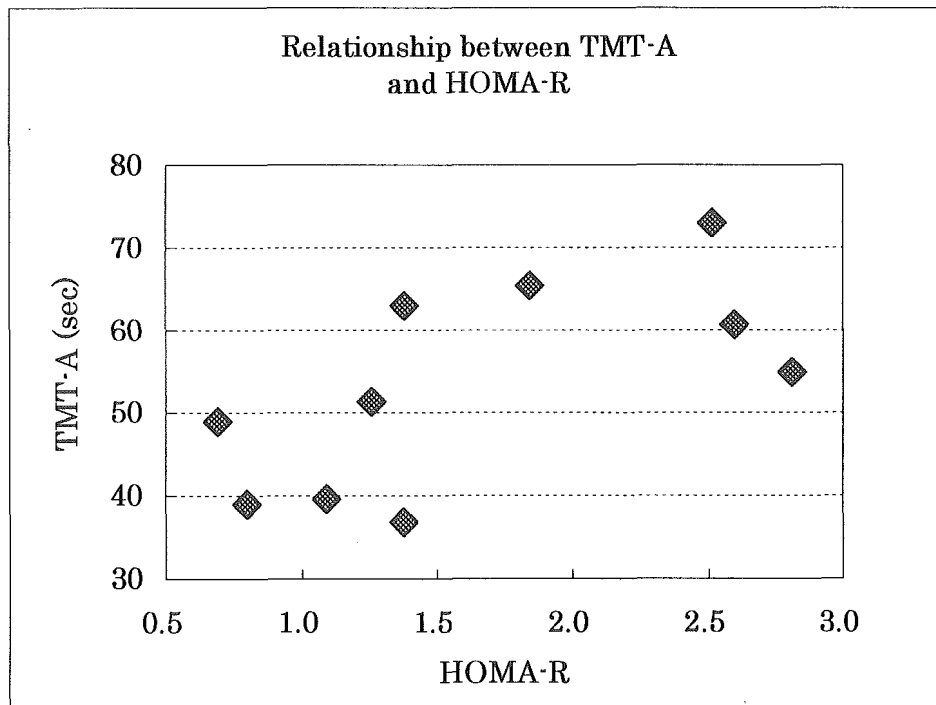
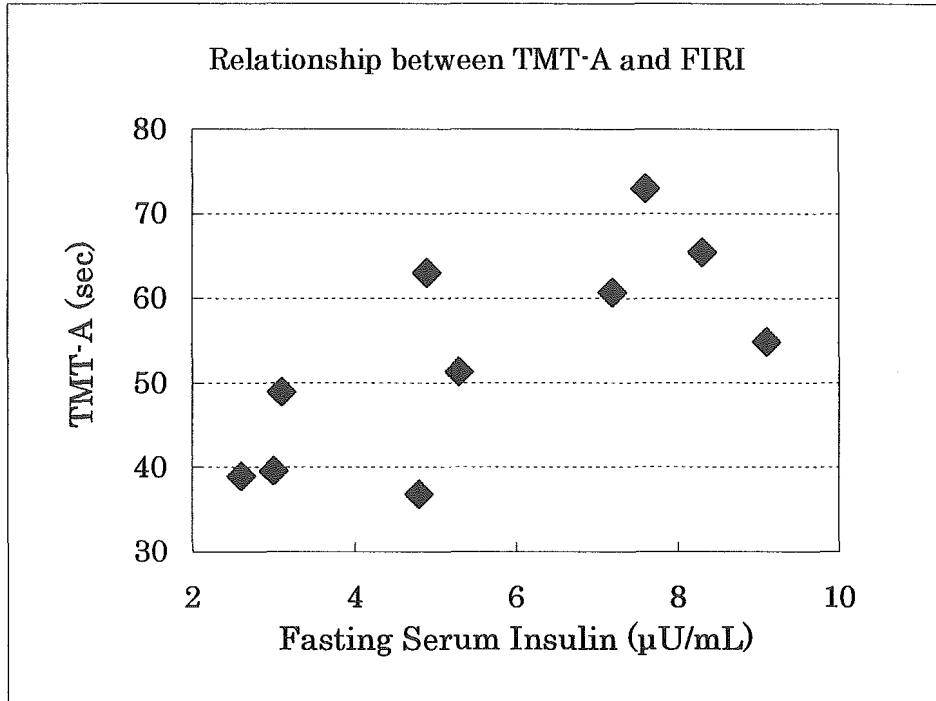
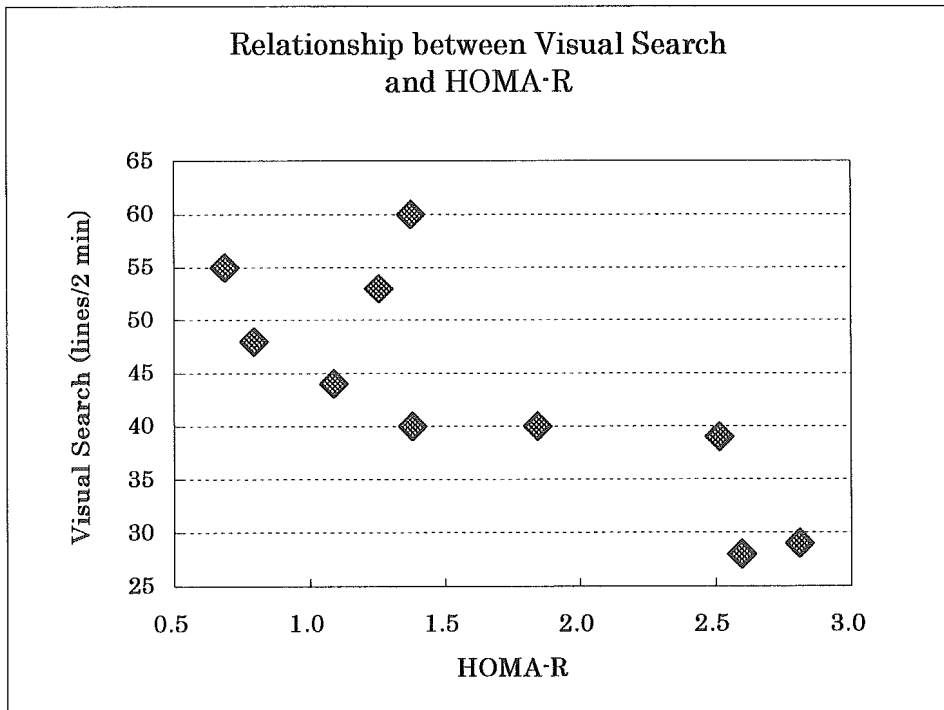
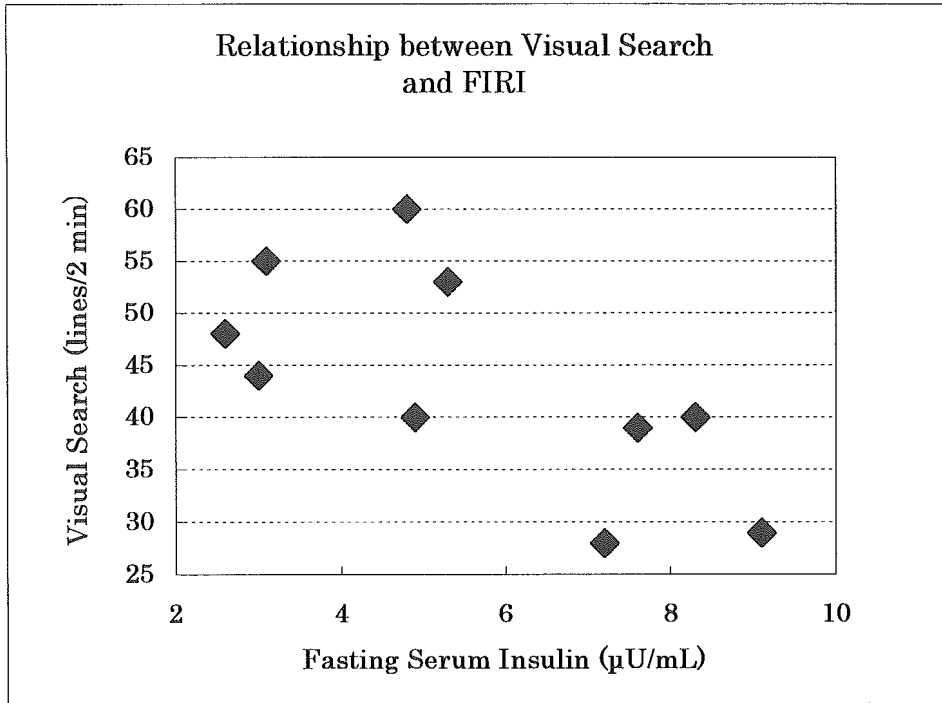


图2



2 型糖尿病の食後血糖値は加齢の影響を受けるか

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）

潤瀉由美子（日本医科大学老人科助手）

目的：非糖尿病患者においては加齢とともに食後血糖値が高くなることは良く知られた事実である。この現象が、顕性2型糖尿病においても同様にみられるか否かは臨床上重要な問題である。空腹時血糖値が126mg/dl以上で糖尿病と診断された症例の食後血糖値が加齢の影響を受けるか否かを血糖日内変動の検討から明らかにする。

方法：対象は空腹時血糖値が126mg/dl以上で2型糖尿病と診断された男女合計162例である。治療法別に食事療法単独群とスルホニル尿素薬（SU）群の2群に分類した。血糖日内変動は朝食前（8時）、朝食後2時間（10時）、昼食前（12時）、昼食後2時間（14時）、夕食前（18時）、夕食後2時間（20時）、午前0時、3時、6時および翌朝の朝食前（8時）血糖値の計10ポイントの測定を行った。食後血糖総面積は8時血糖値を基線とし、それより上の8時から24時までの血糖曲線下の総面積とした。食後血糖総面積と各種臨床指標との関連を変数増減法による重回帰分析により検討した。

結果：食事療法群およびSU薬群のいずれも、その血糖曲線は全測定時間値において若壮年（65歳未満）群と老年（65歳以上）群との間に差はなかった。単相関による解析では、食事療法群の食後血糖総面積は8時血糖値のみ有意の正相関を認め（ $R=0.583$, $P<0.001$ ）、SU薬群の食後血糖総面積は糖尿病罹病年数（ $R=0.220$, $P<0.05$ ）、SU薬投与量（ $R=0.330$, $P=0.001$ ）および尿中CPR 1日排泄量（ $R=-0.229$, $P<0.05$ ）と有意の相関を認めた。重回帰分析による検討では、食事療法群の食後血糖総面積は8時血糖値（ R^2 of model=0.340, $P<0.001$ ）のみと、SU薬群の食後血糖総面積はSU薬投与量（ R^2 of model=0.145, $P<0.001$ ）のみと有意の正相関を認めた。

結論：本結果は、顕性2型糖尿病患者の食後血糖値は加齢そのものの影響を受けない可能性を示唆している。

キーワード：食後血糖値、2型糖尿病、加齢、血糖日内変動、スルホニル尿素薬

A. 研究目的

慢性の高血糖が 2 型糖尿病患者において糖尿病性細小血管障害のみならず大血管障害の発症、進展の大きな要因の一つであることは明確な事実として認められている¹⁾。この事実を明らかにした研究における血糖値の評価はその多くが空腹時血糖値でなされているが、近年、食後血糖値も空腹時血糖値とは独立した心血管障害の危険因子であるとする成績が集積され^{2,3)}、その臨床的意義が注目されている。これら食後血糖値の心血管病変への影響を明らかにしている報告の中心は、一般住民での糖負荷後の軽度の高血糖を認める症例を対象としたものであるが^{4,5)}、2 型糖尿病患者を対象としたものでも同様の報告がなされている^{6,7)}。

耐糖能が加齢とともに低下していくことはよく知られた事実である。その低下は 20 ないし 30 歳代ころより出現し、全成人期を通じてみられるが、その特徴は空腹時血糖値の上昇に比べて糖負荷後や食後血糖値の増加が著しいことである⁸⁾。空腹時血糖値は 10 歳毎に約 1mg/dl の上昇であるが、経口ブドウ糖負荷試験の負荷後 1 時間値は 10 歳毎に平均 9mg/dl、2 時間値で平均 5mg/dl の上昇である⁹⁾。従って、高齢糖尿病患者は空腹時血糖値が高くなく、糖負荷試験において負荷後血糖値のみが高値で糖尿病とされる患者が全体の約 2/3 を占めることになる。このような負荷後高血糖のみの高齢者においても心血管病変の発症や死亡が高率にみられることが報告されている^{10,11)}。このような点から、高齢者の空腹時血糖値が明らかに高値の顕性糖尿病においても、若壮年者より食後血糖値が高値であるか否かを明らかにすることは重要である。Wallance¹²⁾は高齢 2 型糖尿病患者の食後血糖値は若壮年者に比して高値であると述べているが、この根拠とした成績は示されていない。

本研究では、高齢者と壮年者の血糖日内変動を比較検討することにより、高齢者 2 型糖尿病の食後血糖値が加齢の影響を受けるか否かを明らかにする。

B. 研究方式

日本医科大学付属病院老人科に入院し、血糖日内変動を測定した 2 型糖尿病患者 162 名の成績を retrospective に解析した。対象は、治療法別に食事療法単独（食事療法）群およびスルホニル尿素薬療法単独（SU 薬）群の 2 群に、年代別に壮年（65 歳未満）群および老年（65 歳以上）群の 2 群に分類し、計 4 群とした。糖尿病の診断は機会を別にして測定された空腹時血糖値がいずれも 126mg/dl 以上であることを確認した症例とした¹³⁾。

全例入院し、標準体重当たり 25~30kcal の食事療法を実施した。血糖日内変動を測定する前に、検査の意義について十分な説明を行い全患者から同意を得た。血糖値は朝食前（8 時）、朝食後 2 時間（10 時）、昼食前（12 時）、昼食後 2 時間（14 時）、夕食前（18 時）、夕食後 2 時間（20 時）、午前 0 時、午前 3 時、午前 6 時および翌朝の朝食前血糖値（8 時）の計 10 回測定した。血糖総面積として 8 時から翌朝 8 時までの血糖曲線下で囲まれる総面積と、食後血糖総面積として 8 時血糖値を基線とし、それより上の部分の 8 時から 24 時までの血糖曲線下の総面積の 2 つを求めた（Fig.1）。

1 日尿中 CPR 排泄量、24 時間内因性クレアチニンクリアランスを測定し、BMI は体重(kg)/身長(m)² で求めた。また、血糖日内変動実施 4 週間後に HbA_{1c} の測定を行った。血糖値は静脈血漿、オートアナライザー法、HbA_{1c} は HPLC 法、尿中 CPR は RIA 法にて測定した。SU 薬投与量は以下の基準により 6 ランクに分類した^{14,15)}。トルブタミド 250mg、

グリクラジド20mg、グリベンクラミド1.25mg およびグリメピリド1mgを1、以下それぞれ500mg、40mg、2.5mg および2mgを2、750mg、60mg、3.75mg および3mgを3、1000mg、80mg、5mg および4mgを4、1250mg、100mg、6.25mg および5mgを5、1500mg、120mg、7.5mg および6mgを6。

統計は、平均値の差の検討は2群間の場合にはStudent t-test、3群以上はANOVAを、比率の検討は χ^2 検定を用いた。血糖日内変動の食後血糖総面積と各種臨床指標との関連は、単相関をPearsonの相関係数またはSpearmanの順位相関係数で、多変量解析を変数増減法による重回帰分析で解析した。平均値はMean \pm SDにて示した。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

Table 1に対象の背景因子を示した。食事療法群では男女比、BMI、糖尿病罹病年数、1日尿中CPR排泄量、24時間内因性クレアチニンクリアランス、HbA_{1c}、8時血糖値、血糖総面積および食後血糖総面積に壮年群と老年群の間に差はなかった。SU薬群では男女比、BMI、糖尿病罹病年数、1日尿中CPR排泄量、HbA_{1c}、8時血糖値、血糖総面積および食後血糖総面積に壮年群と老年群の間に差はなかったが、24時間内因性クレアチニンクリアランスは老年群が有意に低値であった。

2. 血糖日内変動についての検討結果

Fig.2に食事療法群、Fig.3にSU薬群の血糖日内変動を壮年群と老年群とで比較したものを示した。両群ともにいずれの時間帯血糖値も壮年群と老年群の間に差はなかった。

Table 2に食事療法群およびSU薬群における、食後血糖面積と各種臨床指標との単相関を示した。食事療法群の食後血糖面積と有意

の相関を認めたものは8時血糖値($R=0.583$, $P<0.001$)のみであった。SU薬群の食後血糖面積と有意の相関を認めたものは糖尿病罹病年数($R=0.220$, $P<0.05$)、1日尿中CPR排泄量($R=-0.229$, $P<0.05$)およびSU薬投与量($R=0.330$, $P=0.001$)であった。これを変数増減法による重回帰分析で解析すると、食事療法群の食後血糖面積と有意の相関を認めたものは8時血糖値(R^2 of the model=0.340, $P<0.001$)、SU薬群の食後血糖面積はSU薬投与量($R^2=0.145$, $P<0.001$)のみであった。

D. 考察

明らかな空腹時血糖値高値の2型糖尿病患者の血糖日内変動は、食事療法群およびSU薬群のいずれも壮年群と老年群の間に差はなかった。さらに、多変量解析においてもいずれの群も食後血糖面積と年齢との間には有意の関連を認めなかった。血糖からみた食後状態は食事開始後から4~5時間と考えられていることから³⁾、本検討における8時血糖値を基線とし、それより上の部分の8時から24時までの血糖曲線下の総面積は朝食、昼食および夕食の食後血糖を反映する指標と理解される。従って、本結果は老年者の顕性糖尿病の食後血糖値は加齢の影響を受けないことを示唆する成績と考えられる。

加齢に伴う耐糖能低下の成因としては末梢組織におけるインスリン抵抗性の増大が大きな要因と考えられている。この正確な機序については不明であるが、インスリン受容体以降の障害が大きく関与しており⁸⁾、インスリン分泌、インスリン受容体への結合能やインスリンの肝糖放出の抑制の異常はその主要な要因ではないと考えられている¹⁶⁾。これに対して、食前血糖値が高値となっている顕性糖尿病においては、筋における糖摂取率の低下に加えて肝糖の放出抑制の障害が同時にみら

れる^{17,18)}。この異常の主因としては肝および筋におけるインスリンの抵抗性の増大に加えて膵β細胞からのインスリン分泌不全がある。このような点から、病態生理学的にみても加齢に伴う耐糖能低下と2型糖尿病患者は量的のみならず、質的にも異なるものであるとされる。

我々が調べた範囲では、加齢に伴う食後血糖値の上昇が高齢2型糖尿病患者においても認められるとするエビデンスはない。最近の臨床研究は、心血管障害に及ぼす影響は食前血糖値レベルよりも食後血糖値の方が大きい可能性を示唆している^{2-7,10,11)}。さらに、多くの実験成績においても食後の血糖頂値の高さが血管壁の傷害に大きく関与していることが明らかにされている¹⁹⁻²²⁾。また、老年糖尿病患者の予後が若壮年者に比して不良であるとするエビデンスもない。今後、高齢2型糖尿病患者における食後血糖値が及ぼす影響をプロスペクティブに検討し更にこの問題が解明していく必要がある。

多変量解析の結果から、SU薬群におけるSU薬投与量は他の因子に独立した食後血糖面積の規定因子と考えられる。SU薬の至適投与量は薬剤により大きな差があるが、最近では従来から言われていた最大投与量の半量程度でSU薬の血糖降下作用は頭打ちになるとされている^{23,24)}。本研究での平均SU薬投与量は6ランクの分類で、壮年群 3.0 ± 1.6 、老年群 2.8 ± 1.6 であった。このことは本対象のSU薬治療例のほとんどが少量から中等量のSU薬で血糖コントロールが得られていたことになる。更に、食事療法群の食後血糖値を規定していた要因は8時血糖値のみであった。これらの事実は、顕性糖尿病における食後血糖値を規定する最大の要因が耐糖能低下の重症度であることを示唆している。

また、我々の成績はSU薬の増量のみによ

って食後血糖値を良好にコントロールすることが困難であることを明らかにしている。SU薬による遅延した持続的なインスリン分泌は空腹時や食物吸収の終わった直後（postabsorptive state）の時間帯血糖値の抑制には効果的であるが、食後血糖値の上昇に対してはその効果が十分ではない。Bonoraら²⁵⁾は食事療法やメトホルミン単独療法の患者に比べて、SU薬治療群の血糖コントロールは不良であり食後血糖値の変動もより大きいことを明らかにしている。しかし、このSU薬治療群の罹病年数はより長期であり、結果的にはより病期の進展した一群であった。本研究では、多変量解析では有意とならなかったが、単相関ではSU薬の食後血糖値は糖尿病罹病年数と有意の正および1日尿中CPR排泄量と負の相関を認めた。UKPDS（United Kingdom Prospective Diabetes Study）の報告では2型糖尿病患者の従来治療法群も強化治療法群のいずれもの血糖コントロールは進行性に悪化し、これには膵β細胞機能の低下が伴っていることが明らかにされている^{1,26)}。この進行性の耐糖能低下はSU薬群またはメトホルミン群のいずれも平均6年目に治療開始前の空腹時血糖値のレベルに戻っている。しかし、これをHbA_{1c}で見ると4年後には治療前値に戻っており、この両者の時間的な乖離の要因としては空腹時血糖値の上昇に先立ち食後血糖値が高くなっていったためではないかと推定している。 α グルコシダーゼ阻害薬が1型および2型糖尿病の食後血糖値の上昇を抑制することは数多くの臨床成績が明らかにしている^{27,28)}。このことから、2型糖尿病患者の食後血糖値の抑制という点ではSU薬単独療法よりもSU薬と α グルコシダーゼ阻害薬の併用が望ましいことになる²⁹⁾。

本研究の問題点として、加齢に伴う耐糖能低下は20~30歳代から出現し、全成人期を通

して見られることから、本研究では対象群を65歳で単純に2群に分け加齢の影響を比較検討していることがある。真の加齢の影響を見るためには、今後高齢発症の糖尿病患者との比較が望ましいと考えられる。

E. 結論

本研究の結果は、顕性糖尿病患者の食後血糖値は加齢そのものの影響を受けないことを示唆している。

引用文献

- 1) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
- 2) Bonora E, Muggeo M. Postprandial blood glucose as a risk factor for cardiovascular disease in type 2 diabetes: the epidemiological evidence. *Diabetologia* 2001; 44: 2107-2114.
- 3) Monnier L. Is postprandial glucose a neglected cardiovascular risk factor in type 2 diabetes? *Europ J Clin Invest* 2000; 30(Supple 2): 3-11.
- 4) The DECODE study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality; comparison of fasting and 2-h diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001; 161: 397-404.
- 5) Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose; the Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999; 22: 920-924.
- 6) Hanefeld M, Fischer S, Julius U, et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 1996; 39: 1577-1583.
- 7) Sievers ML, Bennett PH, Nelson RG. Effect of glycemia on mortality in Pima Indians with type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 896-902.
- 8) Davidson MD. The effect of aging on carbohydrate metabolism; a review of the English literature and a practical approach to the diagnosis of diabetes mellitus in the elderly. *Metabolism* 1979; 28: 688-705.
- 9) DeFronzo RA. Glucose intolerance and aging. *Diabetes Care* 1981; 4: 493-501.
- 10) Barrett-Connor E, Ferrara A. Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men. *Diabetes Care* 1998; 21: 1236-1239.
- 11) The DECODE study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Consequences of the new diagnostic criteria for diabetes in older men and women. *Diabetes Care* 1999; 22: 1667-1671.
- 12) Wallance JJ. Management of diabetes in the elderly. *Clinical Diabetes* 1999; 17: 19-26.
- 13) The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-1197.
- 14) Oba K, Koibuchi H, Okazaki K, et al. Sulfonylureas and daily blood glucose profiles in elderly diabetics. *Jpn J Geriatr* 1999; 36: 715-720 (in Japanese, abstract in English)
- 15) Dills DG, Schneider J, The Glimperide/Glyburide Research Group. Clinical evaluation of glimepiride versus

して見られることから、本研究では対象群を65歳で単純に2群に分け加齢の影響を比較検討していることがある。真の加齢の影響を見るためには、今後高齢発症の糖尿病患者との比較が望ましいと考えられる。

E. 結論

本研究の結果は、顕性糖尿病患者の食後血糖値は加齢そのものの影響を受けないことを示唆している。

引用文献

- 1) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
- 2) Bonora E, Muggeo M. Postprandial blood glucose as a risk factor for cardiovascular disease in type 2 diabetes: the epidemiological evidence. *Diabetologia* 2001; 44: 2107-2114.
- 3) Monnier L. Is postprandial glucose a neglected cardiovascular risk factor in type 2 diabetes? *Europ J Clin Invest* 2000; 30(Supple 2): 3-11.
- 4) The DECODE study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality; comparison of fasting and 2-h diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001; 161: 397-404.
- 5) Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose; the Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999; 22: 920-924.
- 6) Hanefeld M, Fischer S, Julius U, et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 1996; 39: 1577-1583.
- 7) Sievers ML, Bennett PH, Nelson RG. Effect of glycemia on mortality in Pima Indians with type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 896-902.
- 8) Davidson MD. The effect of aging on carbohydrate metabolism; a review of the English literature and a practical approach to the diagnosis of diabetes mellitus in the elderly. *Metabolism* 1979; 28: 688-705.
- 9) DeFronzo RA. Glucose intolerance and aging. *Diabetes Care* 1981; 4: 493-501.
- 10) Barrett-Connor E, Ferrara A. Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men. *Diabetes Care* 1998; 21: 1236-1239.
- 11) The DECODE study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Consequences of the new diagnostic criteria for diabetes in older men and women. *Diabetes Care* 1999; 22: 1667-1671.
- 12) Wallace JI. Management of diabetes in the elderly. *Clinical Diabetes* 1999; 17: 19-26.
- 13) The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-1197.
- 14) Oba K, Koibuchi H, Okazaki K, et al. Sulfonylureas and daily blood glucose profiles in elderly diabetics. *Jpn J Geriatr* 1999; 36: 715-720 (in Japanese, abstract in English)
- 15) Dills DG, Schneider J, The Glimpiride/Glyburide Research Group. Clinical evaluation of glimepiride versus

- glyburide in NIDDM in a double-blind comparative study. *Horm Metab Res* 1996; 28: 426-429.
- 16) Jackson RA, Blix PM, Matthews JA, et al. Influence of ageing on glucose homeostasis. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55: 840-848.
- 17) Firth RG, Bell PM, Marsh HM, et al. Postprandial hyperglycemia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: role of hepatic and extrahepatic tissues. *J Clin Invest* 1986; 77: 1525-1532.
- 18) Ferrannini E, Simonson DC, Katz LD, et al. The disposal of an oral glucose load in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Metabolism* 1988; 37: 79-85.
- 19) Giugliano D, Marfella R, Coppola L, et al. Vascular effects of acute hyperglycemia in humans are reversed by L-arginine; evidence for reduced availability of nitric oxide during hyperglycemia. *Circulation* 1997; 95: 1783-1790.
- 20) Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, et al. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in human in vivo. *Circulation* 1998; 97: 1695-1701.
- 21) Marfella R, Esposito K, Giunta R, et al. Circulating adhesion molecules in humans: role of hyperglycemia and hyperinsulinemia. *Circulation* 2000; 101: 2247-2251.
- 22) Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. *Diabetes* 1999; 48: 1-9.
- 23) Simonson DC, Kourides IA, Feinglos M, Shamoon H, Fischette CT. Efficacy, safety, and dose-response characteristics of glipizide gastrointestinal therapeutic system on glycemic control and insulin secretion in NIDDM: results of two multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trials: the Glipized Gastrointestinal Therapeutic System Study Group. *Diabetes Care* 1997; 20: 597-606.
- 24) Stenman S, Melander A, Groop PH, Groop LC. What is the benefit of increasing the sulfonylurea dose? *Ann Intern Med* 1993; 118: 169-172.
- 25) Bonora E, Calcaterra F, Lombardi S, et al. Plasma glucose levels throughout the day and HbA_{1c} interrelationships in type 2 diabetes: implications for treatment and monitoring of metabolic control. *Diabetes Care* 2001; 24: 2023-2029.
- 26) U.K. Prospective Diabetes Study Group. U.K. Prospective Diabetes Study 16: overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995; 44: 1249-1258.
- 27) Hara T, Nakamura J, Koh N, Sakakibara F, Takeuchi N, Hotta N. An importance of carbohydrate ingestion for the expression of the effect of α -glucosidase inhibitor in NIDDM. *Diabetes Care* 1996; 19: 642-647.
- 28) Walton RJ, Sherif IT, Noy GA, Alberti KGMM. Improved metabolic profiles in insulin-treated diabetic patients given an alpha-glucosidase inhibitor. *Br Med J* 1979; 1: 220-221.
- 29) Matsumoto K, Yano M, Miyake S, et al. : Effect of voglibose on glycemic excursions, insulin secretion, and insulin sensitivity in non-insulin-treated NIDDM patients. *Diabetes Care* 1998; 21: 256-260.

F. 研究発表
1.論文発表

- 1) Araki A, Nakano T, Oba K, Ito C, Mori S, Ishibashi S, Umeda F, Abe R, Kojima H, Kikkawa R, Kawamori R, Ito H: Low well-being, cognitive impairment and visual impairment associated with functional disabilities in elderly Japanese patients with diabetes mellitus. *Geriatrics and Gerontology International* 2004; 4: 15-24.
 - 2) 犬塚有紀、二見章子、鈴木一成、関水憲一、鈴木達也、中野博司、大庭建三：当科における高齢患者の血清脂質管理の現状。*Geriatric Medicine* 2004;42:925-929.
 - 3) Okazaki K, Oba K, Nakano H, Suzuki T: Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase activity predicts development of diabetic nephropathy. *Geriatrics and Gerontology International* 2005; 5: 22-28.
 - 4) Magata U, Oba K, Inuzuka U, Nakano H: Aging per se does not influence postprandial glucose levels in type 2 diabetes. *Geriatrics and Gerontology International* (in press)
- 2.学会発表
- 1) 大庭建三、中野博司、鈴木達也、岡崎恭次、澗瀧由美子：（シンポジウム）加齢と糖尿病；臨床的研究からみた加齢による耐糖能の低下。第47回日本糖尿病学会年次学術集会、2004.5.
 - 2) 澗瀧由美子、関水憲一、山下直子、伊藤民、高井恵美子、渡邊健太郎、鈴木達也、中野博司、大庭建三：2型糖尿病患者の食後血糖値が加齢による影響を受けるか否かに関する検討。第101回日本内科学会講演会、2004.4.
 - 3) 鈴木達也、二見章子、鈴木一成、松村典昭、猪狩吉雅、木川好章、奥山裕、中野博司、大庭建三：2型糖尿病患者におけるコレステミドによる Glucagon-like peptide (GLP-1(7-36)) を介した血糖降下作用。第101回日本内科学会講演会、2004.4.
 - 4) 岡崎恭次、関水憲一、増谷祐人、渡邊健太郎、犬塚有紀、澗瀧由美子、鈴木達也、中野博司、大庭建三：2型糖尿病早期腎症に対する valsartan 投与の血清 Nox 値変動に及ぼす影響。第101回日本内科学会講演会、2004.4.
 - 5) 岡崎恭次、山田宰弘、関水憲一、大内基司、増谷祐人、猪狩吉雅、渡邊健太郎、犬塚有紀、澗瀧由美子、鈴木達也、中野博司、大庭建三：早期腎症を有する2型糖尿病に対する clinidipine, valsartan の血清 NOx 値、微量アルブミン尿に及ぼす影響に関する検討。第47回日本糖尿病学会年次学術集会、2004.5.
 - 6) 鈴木達也、二見章子、鈴木一成、山下直子、松村典昭、猪狩吉雅、渡邊健太郎、犬塚有紀、木川好章、奥山裕、中野博司、大庭建三：肥満合併高コレステロール血症患者における内臓脂肪及び各種サイトカインに対するコレステミドの影響の検討—6ヶ月間経過観察。第47回日本糖尿病学会年次学術集会、2004.5.
 - 7) 渡邊健太郎、野呂瀬準、吉松寛臣、斉藤好史、松村典昭、犬塚有紀、澗瀧由美子、岡崎恭次、鈴木達也、中野博司、大庭建三：高齢者糖尿病における大血管障害の指標の臨床的有用性に関する研究。第47回日本糖尿病学会年次学術集会、2004.5.
 - 8) 松村典昭、山本祐子、二見章子、鈴木一成、佐藤公美、猪狩吉雅、澗瀧由美子、

- 岡崎恭次、鈴木達也、中野博司、大庭建三：高齢者糖尿病における心拍変動解析の臨床的有用性に関する検討。第47回日本糖尿病学会年次学術集会、2004.5
- 9) 澗瀉由美子、野呂瀬準、吉松寛臣、関水憲一、大内基司、伊藤 民、斉藤好史、岡崎恭次、鈴木達也、中野博司、大庭建三：2型糖尿病患者の食後血糖値が加齢による影響を受けるか否かに関する検討。第47回日本糖尿病学会年次学術集会、2004.5.
- 10) 猪狩吉雅、山本祐子、山田宰弘、山下直子、伊藤 民、松村典昭、渡邊健太郎、犬塚有紀、鈴木達也、中野博司、大庭建三：糖尿病患者の無症候性白血球尿に関する検討。第47回日本糖尿病学会年次学術集会、2004.5
- 11) 澗瀉由美子、安岡比呂子、大内基司、斉藤好史、猪狩吉雅、渡邊健太郎、松村典昭、鈴木達也、中野博司、大庭建三：2型糖尿病患者の食後血糖値が加齢による影響を受けるか否かに関する検討。第46回日本老年医学会学術集会、2004,6.
- 12) 松村典昭、山田宰弘、鈴木一成、倉辻公美、猪狩吉雅、澗瀉由美子、木川好章、鈴木達也、中野博司、大庭建三：高齢者糖尿病における心拍変動解析の臨床的有用性に関する検討。第46回日本老年医学会学術集会、2004,6.

G. 知的所有権の取得状況

なし

Table 1 Clinical characteristics of study subjects

	Diet only		Sulfonyl urea	
	Middle-aged	Elderly	Middle-aged	Elderly
Number	28	27	50	57
Male/Female	21/7	14/13	27/23	36/21
Age (yr)	56.6±7.5	71.5±5.5***	57.3±8.0	72.2±5.5***
BMI (kg/m ²)	24.4±3.7	24.1±4.1	23.4±3.3	22.2±4.4
Duration of diabetes (yr)	9.4±9.5	11.9±8.4	11.4±9.4	14.8±9.6
Urine CPR (μg/day)	59.0±33.4	62.8±33.6	60.5±43.7	60.9±52.8
Ccr (l/day)	110.5±33.3	106.1±34.8	92.9±27.9	83.8±25.4**
HbA _{1C} (%)	7.4±1.2	7.6±1.1	8.0±1.1	8.1±1.4
8:00 plasma glucose (mg/dl)	131.9±23.3	135.2±24.2	141.8±29.2	136.4±25.2
Total glucose AUC (mg·dl ⁻¹ ·h)	3735.3±813.1	3940.8±880.7	4154.9±786.3	4174.7±912.0
Postprandial glucose AUC (mg·dl ⁻¹ ·h)	630.1±298.4	711.4±414.0	843.6±457.5	901.2±495.9
SU dose scale	-	-	3.0±1.6	2.8±1.6

Mean±SD

P<0.01, *P<0.001 compared with the middle-aged group

Table 2 Univariate relation of postprandial glucose AUC with clinical characteristics

characteristic	Diet only		Sulfonyl urea	
	Postprandial glucose AUC	P	Postprandial glucose AUC	P
Age (yr)	0.231	0.081	0.007	0.478
8:00 plasma glucose (mg/dl)	0.583	<0.001	0.015	0.452
Duration of diabetes (yr)	0.094	0.287	0.220	0.034
Urine CPR (μg/day)	0.090	0.296	-0.229	0.029
Ccr (l/day)	0.264	0.055	-0.147	0.113
SU dose scale	-	-	0.330	0.001

Determined using Pearson's correlation coefficient or Spearman rank correlation coefficient

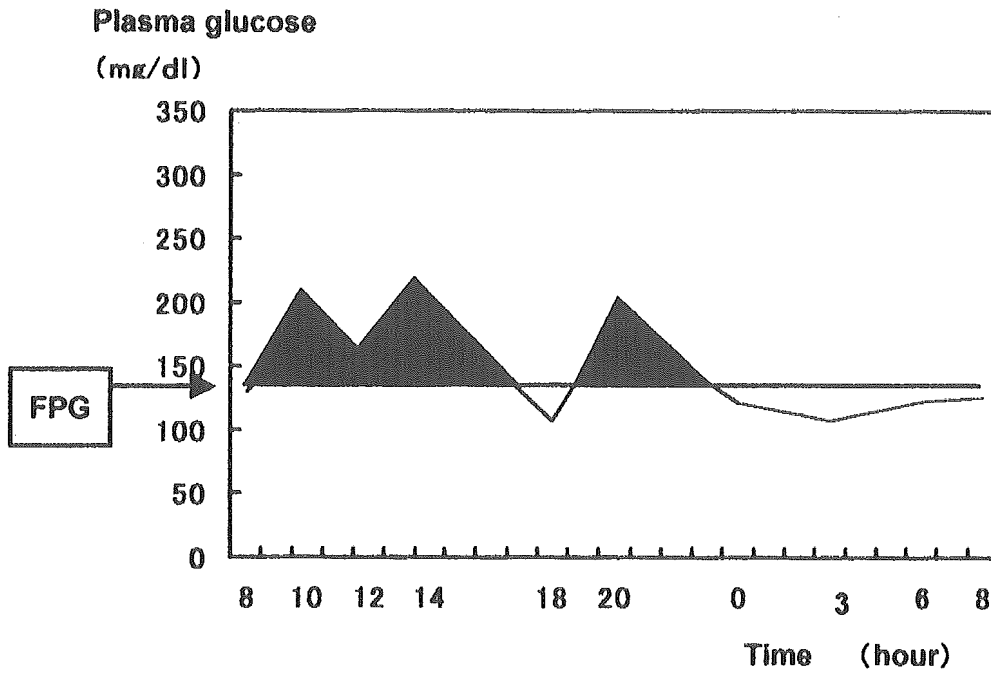


Fig. 1 The postprandial glucose area under the curve from 8:00 to 24:00 was calculated above the baseline level equal to the 8:00 plasma glucose value.

Plasma glucose
(mg/dl)

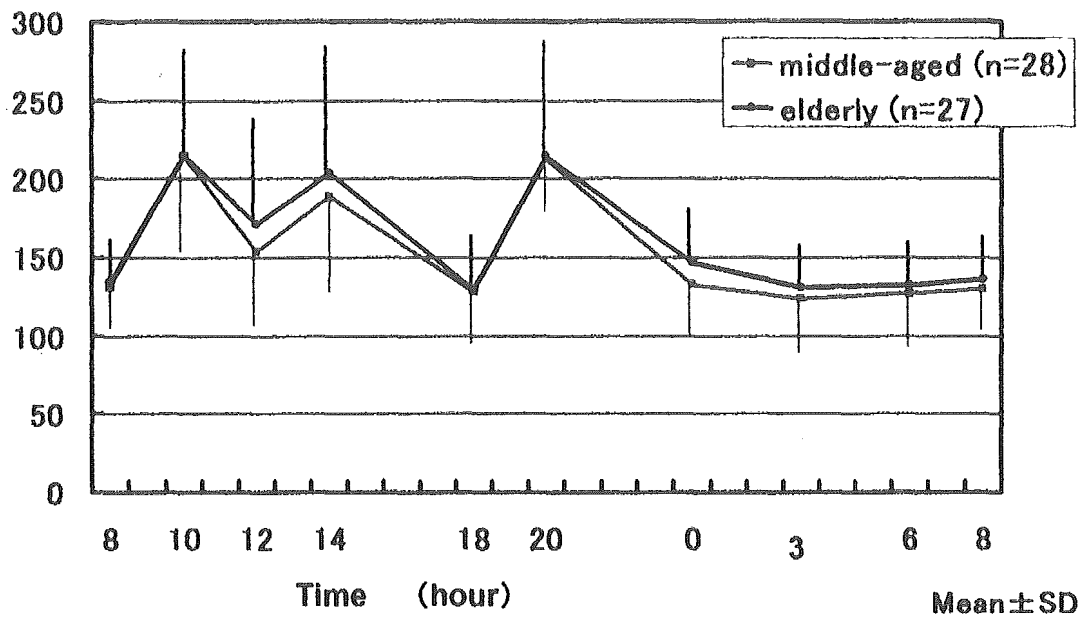


Fig. 2 Diurnal plasma glucose profiles during treatment with diet alone in middle-aged diabetic patients and in elderly diabetic patients.

Plasma glucose
(mg/dl)

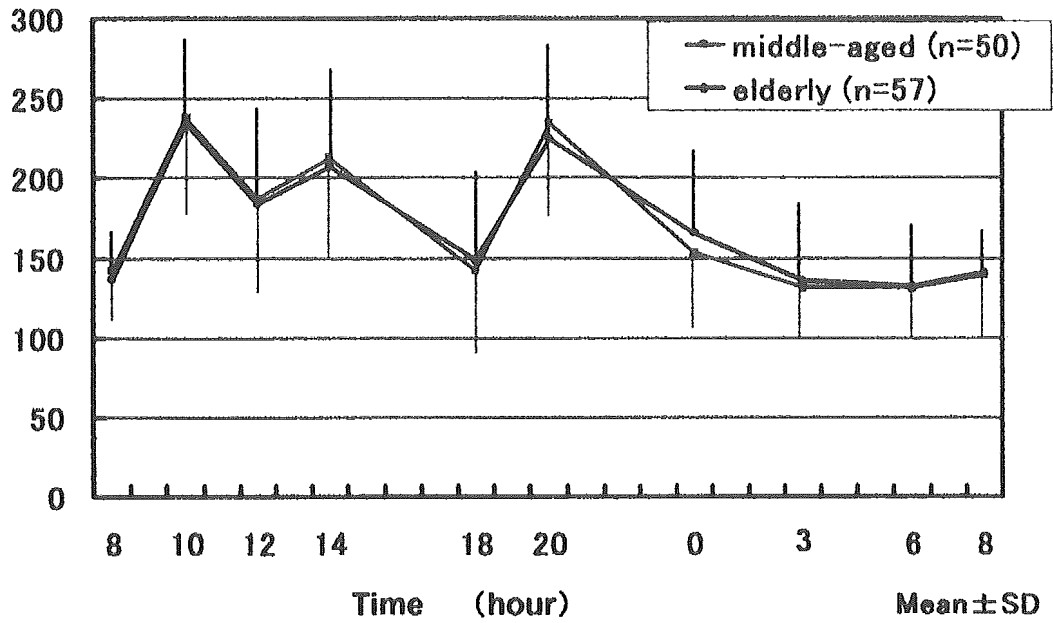


Fig. 3 Diurnal plasma glucose profiles during treatment with sulfonylureas in middle-aged diabetic patients and in elderly diabetic patients.

高齢糖尿病患者におけるうつ状態の規定因子

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：2001年に登録した高齢糖尿病患者 985例（平均年齢 75歳 72歳）に GDS スケール（15問）でうつ状態を評価し、その規定因子について検討を加えた。全体の約 39%に GDS で 5 点以上のうつ傾向があった。GDS の得点は腎症、神経障害、脳血管障害の合併症がある者、インスリン治療者、月 1 回以上の低血糖を有する者が有意に高かった。多変量解析の結果、MMSE 低下または ADL 低下、視力障害、低血糖がうつ状態と独立に関連する因子であった。高齢糖尿病患者では、うつ状態やその規定要因に注意を払う必要がある。

A. 研究目的

糖尿病では糖尿病の治療自体や合併症などで心理的な問題生じやすいと言われる。その中で、糖尿病はうつ症状をきたしやすく^{1,4}、うつ症状は糖尿病治療の障壁の一つとなるだけでなく、QOL の低下を招く。高齢者糖尿病におけるうつ状態の実態に関しては、報告例が少ない。また、これまでに、高齢糖尿病患者のうつ状態の規定要因に関する報告も少ない。そこで、高齢糖尿病患者を対象として、血糖コントロール状況、低血糖頻度、合併症、ADL、認知機能などがうつ状態と関連するかどうか検討を加えた。

B. 研究の対象と方法

対象は 2001 年に長寿科学研究「高齢者糖尿病を対象とした前向き大規模臨床介入試験」のために登録した全国 42 施設の高齢糖尿病患者のうちで、ADL、認知機能、心理状態に関するアンケート調査を行うことができた 985 例（平均年齢 72±5 歳、男 453 例、女 532 例）である。平均糖尿病罹病

期間は 14±9 年、BMI は 24.2±5.0 kg/m²、HbA1c は 11.6±2.2%、糖尿病治療は食事 15%、経口剤 55%、インスリン 30% である。うつ状態は GDS スケール（15 問）を用いて評価し、5 点から 10 点をうつ傾向、11 点以上を非常にうつ的とした（表 1）。ADL は老研式 ADL、Barthel index で評価した。認知機能は MMSE により評価した。単変量解析では、GDS スケールと登録時の基本属性、HbA1c、低血糖の頻度、糖尿病治療、合併症、老研式 ADL、MMSE、視力障害（少なくとも 1 眼の視力が 0.1 以下）との関連を t 検定または χ^2 検定で検討した。また、GDS スケールで 5 点以上のうつ傾向（うつ状態）と低血糖頻度（月 1 回以上）との関連が独立であるかを検討するために、ロジスティック回帰分析による多変量解析を行った。

C. 研究結果

1) 高齢糖尿病患者 985 例のうち、GDS スケールの得点が 5 点から 9 点のうつ傾向をもつ人は 297 例

(30.2%)、GDS 10 点以上の非常にうつ的な人は 88 例 (8.9%) と約 39.1% がなんらかのうつ状態を持っていた。

(図 1)。

2) GDS の得点と年齢、BMI、ウェスト・ヒップ比、糖尿病罹病期間、HbA1c、血圧、TC、TG、HDL-C、血清 IRI、HOMA-IR との関連を Spearman の相関にて検討した。GDS 得点は年齢 ($r=0.07, P<0.05$)、血清 IRI ($r=0.10, P<0.01$)、HOMA-IR ($r=0.10, P=0.01$)、ウェスト・ヒップ比 ($r=0.07, P<0.05$) と有意の相関が見られたが、年齢、BMI、糖尿病罹病期間、HbA1c、収縮期血圧、拡張期血圧、血清脂質とは有意の相関が認められなかった。

3) 低血糖の頻度をなし、月 1 回未満、月 1 回以上の 3 段階に分けると、GDS の得点 5 点以上のうつ傾向の頻度は低血糖の頻度が月 1 回以上になると有意に高値となった (図 2)。GDS が 10 点以上の非常にうつ的な頻度は、低血糖がない群で 6.9%、低血糖が 1 年 1 回以上月 1 回未満群で 10.0%、低血糖が月 1 回以上の群で 17.9% と明らかに低血糖の頻度が増えると非常にうつ的なとなった。

4) GDS 得点と糖尿病性腎症 (微量アルブミン尿 300mg/gcre 以上)、神経障害 (有症状)、脳血管障害と有意の関連が認められた (図 3)。また、視力障害 (0.1 以下) があると GDS 得点は有意に増加した。糖尿病治療法、網膜症、虚血性心疾患とは関連が認められなかった。

5) 老年医学的総合評価との関連をみると、GDS 得点は老研式 ADL ($r=-0.35, P<0.001$)、Barthel

index ($r=-0.07, P<0.05$)、MMSE ($r=-0.13, P<0.01$) との有意の関連が見られた。

6) 年齢、性、HbA1c、低血糖頻度、視力障害、MMSE の変数を用いて、ロジスティック回帰分析を行うと、うつ傾向 (GDS 得点 5 点以上) と関連する独立した因子は月 1 回以上の低血糖 [オッズ比: 1.8 (1.04-3.0), $P=0.033$]、MMSE [オッズ比: 0.93 (0.87-0.98), $P=0.006$]、および 0.1 以下の視力障害 [オッズ比: 2.1 (1.2-3.6), $P=0.006$] であった。MMSE の代わりに老研式 ADL を投入すると、月 1 回以上の低血糖 [オッズ比: 1.8 (1.02-3.0), $P=0.033$] と老研式 ADL [オッズ比 0.69 (0.63-0.76), $P<0.001$] のみが独立したうつ傾向の規定因子であった。

D. 考察

本研究では、高齢糖尿病患者の約 39% が GDS 得点 5 点以上のうつ状態にあった。糖尿病は非糖尿病患者と比べて約 2 倍うつ状態が多いという報告が多い¹。これまでの報告では、糖尿病患者におけるうつ状態の頻度は 22% から 31% であり、本研究のうつの頻度は多いといえる²⁻⁴。これは、本研究では、高齢者が多いこと、うつ状態の評価の方法の違い、人種的なうつスケールに対する反応の違いなどがその原因として考えられる。

また、本研究において GDS 得点で評価したうつ状態は、インスリン抵抗性の指標である IRI、HOMA-IR、ウェスト・ヒップ比との関連が認められた。インスリン抵抗性とうつとの関連は、境界型耐糖能異常でも認められたが⁵、

糖尿病患者での報告はこれが始めてである。インスリン抵抗性との関連の原因は不明であるが、うつによる身体活動量の低下および内臓脂肪の増加、インスリン拮抗ホルモンの増加が関与しているかもしれない。

月1回以上の低血糖が独立にうつ状態と関連していることも重要な結果である。高齢者糖尿病においては、もっと低血糖の対処法に対する教育やインスリン治療法の工夫が必要であることを示している。

本研究は他の研究と同様に、腎症、神経障害、脳血管障害があるとうつ状態が見られた。網膜症との関連は認められなかったが、0.1以下の視力障害とうつ状態との関連が認められた。うつ状態は老研式 ADL、MMSE との関連が強く見られた。このことは、合併症の有無よりも老年医学的に機能障害をきたしているかがうつ状態の発症に重要であることを示している。

E. 結論

高齢糖尿病患者の約4割近くがうつ症状を示し、ADL低下（合併症）、視力障害、MMSE低下と低血糖がうつ状態の規定要因であった。

F. 引用文献

1. Pouwer F, Beekman AT, Nijpels G, Dekker JM, Snoek FJ, Kostense PJ, Heine RJ, Deeg DJ. Rates and risks for co-morbid depression in patients with Type 2 diabetes mellitus: results from a community-based study. *Diabetologia*. 2003;46:892-898.
2. Gary TL, Crum RM, Cooper-Patrick L, Ford D, Brancati FL. Depressive symptoms

and metabolic control in African-Americans with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23:23-29.

3. Black SA. Increased health burden associated with comorbid depression in older diabetic Mexican Americans. Results from the Hispanic Established Population for the Epidemiologic Study of the Elderly survey. *Diabetes Care*. 1999 ;22:56-64.
4. Xu L, Ren J, Cheng M, Tang K, Dong M, Hou X, Sun L, Chen L. Depressive symptoms and risk factors in Chinese persons with type 2 diabetes. *Arch Med Res*. 2004;35:301-307.
5. Timonen M, Laakso M, Jokelainen J, Rajala U, Meyer-Rochow VM, Keinänen-Kiukaanniemi S. Insulin resistance and depression: cross-sectional study. *BMJ* 2005; 330: 17-18.

G. 論文発表

1. Araki A, Murotani Y, Kamimiya F, Ito H. Low well-being is an independent predictor for stroke in elderly patients with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 52: 205-210, 2004.
2. Araki A, Nakano T, Oba K, Ito C, Mori S, Ishibashi S, Umeda F, Abe R, Kojima H, Kikkawa R, Kawamori R, Ito H. Low well-being, cognitive impairment and visual impairment were associated with functional disabilities in elderly Japanese patients with diabetes mellitus. *Geriatrics and Gerontology International* 4: 27-36, 2004.
3. Araki A, Ito H. Glucose metabolism, advanced glycation endproducts, and cognition. *Geriatrics and Gerontology International* 4: S108-S110, 2004.
4. Takahashi M, Araki A, Ito H. Development of a new method for simple dietary education in elderly patients with