

厚生労働科学研究費補助金  
循環器疾患等総合研究事業

各種高脂血症治療薬の糖尿病性心血管病進展予防効果の  
総合的検討に関する研究

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 井 口 昭 久

平成17 (2005) 年 3 月

## 目次

I. 総括研究報告	1
各種高脂血症治療薬の糖尿病性心血管病進展予防効果の総合的検討に関する研究 井口昭久	1
II. 分担研究報告	7
1. 各種施設による高齢者糖尿病患者の血清脂質管理の実態 林登志雄	7
2. 高齢者糖尿病における高脂血症およびその治療の実態 —J-EDIT 登録症例を用いた検討— 井藤英喜	10
3. 日本人2型糖尿病患者における肥満の現状と国際比較 曾根博仁 山田信博	17
4. 糖尿病、耐糖能異常が薬剤溶出性ステント挿入後再狭窄及び動脈硬化進展に 及ぼす影響の検討 川嶋成乃亮	24
5. NMR を利用したリポ蛋白粒子プロフィール評価の有用性 —ストロングスタチンと水溶性スタチンの比較— 佐久間一郎	25
6. スタチン製剤の糖尿病合併高脂血症患者への効果 —後ろ向き調査から— 渡邊裕司	32
7. 各種高脂血症治療薬の糖尿病性心血管病進展予防効果の総合的検討に関する研究 —獨協医科大学における研究— 服部良之	43
8. 代謝異常による血管内皮機能低下とその治療 吉栖正生	44
9. 軽度認知機能障害 (NCI) 患者における高脂血症の役割の検討 大類孝	47
10. 各種高脂血症治療薬の糖尿病性心血管病進展予防効果の総合的検討に関する研究 —国立療養所中部病院における研究— 遠藤英俊	49
11. 早老症患者のメタボリック症候群様病態とその治療法に関する研究 横手幸太郎	52
12. 高齢糖尿病患者の認知機能と動脈硬化関連臨床検査成績との比較検討 梅垣宏行	57
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	61
IV. 研究成果の刊行物・別刷	65

# I. 總 括 研 究 報 告

## 厚生科学研究費補助金(循環器疾患等総合研究事業)総括研究報告書

主任研究者 井口 昭久(名古屋大学大学院医学系研究科老年科学)

**研究要旨** 各種高脂血症治療薬の糖尿病性心血管病進展予防効果と作用機序を検討する。今年度は、全国12ヶ所の共同研究機関より、当初計画より多い糖尿病罹患者2707名、耐糖能異常者160名、正常血糖者1112名を登録した(1月末現在、年度末まで登録追加予定)。登録には自立した心筋梗塞、脳梗塞罹患者も含めた。プロフィールは平均年齢(64.5歳)、男女比(1.12)、糖尿病コントロール指標値HbA1c 7.09%、TC 206.3, TG 144.1, HDL-C 55.5mg/dlであった。糖尿病患者の高脂血症罹患率は78.2%であった。糖尿病群を高脂血症合併(DM+HL)群と非合併群に分類したところ前者の日本動脈硬化学会ガイドラインによる脂質管理目標値達成率は32.2%にすぎず、服薬率は69.2%、薬剤別にはスタチン製剤、約84%、フィブラート製剤、9%、プロブコール5%等であった(重複あり)。コホート研究として評価検討を開始した。虚血性心血管病(心、脳血管障害, ASO)発症、入院等をend pointとし、一般所見、脂質等の冠危険因子治療経過を追う。75才以上の高齢者(登録時自立)は自立度の変化も評価する事とした。研究班として方向性を出す目標を以下に定め、研究解析する事とした。心血管病発症に対し1)血清脂質管理値達成によるイベント発症予防効果-本邦と欧米での目標値の差異の影響分析、2)高脂血症パターン(脂質値による分類に加えて、metabolic syndrome, 閉経後、高齢者、家族性等の病因別分類)による発症頻度の差異、3)本邦で高リスクの脳血管障害に対する高脂血症薬の予防効果の程度、4)脂質低下作用の強い新規高脂血症薬(スーパースタチン)の長期使用の安全性と、高脂血症薬の脂質低下作用以外の多面的作用の関与、5)医療経済効果(病態、年齢、到達脂質値別)である。個別研究は、血管内皮機能、TNF $\alpha$ 、NO代謝物等のバイオマーカー、インスリン抵抗性、small dense LDL等との関連、凝固系を中心とした遺伝子素因、脳血管障害(特に白室病変)、痴呆発症(以上追加)等との関係を検討していく。

### A. 研究目的

背景)本邦においては糖尿病罹患者が増加しており、高脂血症合併例の増加及び心血管合併症のリスクとしての大きさが注目されている。加齢そのものによっても高脂血症患者の頻度は増大する。糖尿病性心血管病変は耐糖能異常の段階から進行し、長期罹患者が増加している。糖尿病患者の死因としては心血管合併症によるものが最も多く予防法確立が急務である。一方、糖尿病合併高脂血症の治療効果は血糖降下療法を凌駕する可能性も欧米の大規模臨床試験で報告され、日本動脈硬化学会は糖尿病罹患者は血清LDL-Cholesterolの管理目標値をB3以上120mg/dl以下としている。さらに米国では100mg/dl以下と推奨している。さらに、スタチン製剤をはじめとする高脂血症薬には血管への直

接作用がある可能性が報告されている。複数の生活習慣病を合併する患者、心・脳血管障害合併者の増加に伴う治療方策が必要となっている。本研究は代謝内分泌学、循環器学、老年学、臨床薬理学医により研究班を結成し、エビデンスに基づく高脂血症合併糖尿病心血管病予防指針策定を目標とする。

### B&C. 研究方法と結果

対象は糖尿病患者(2707名)、耐糖能異常者(160名)、正常血糖者(1112名)(05.1.31現在、年度末まで登録追加予定。別途に他の大規模研究登録者の重複登録依頼中)で、原則として外来通院者等の自立した成人である。方法はコホート(前向き追跡)試験とし、一次、二次エンドポイントは虚血性心疾患発症、死亡/

同入院、及び脳血管障害、閉塞性動脈硬化症の発症、死亡及び総死亡とした。共通検討項目として、1) 血糖、脂質、血圧、体重等の生活習慣関連項目、2) 心脳血管合併症、生命予後、3) 高脂血症型、4) 投与薬剤を定め毎年継続していく事とした。個別検討項目としては、1) 75歳以上の高齢者には高齢者総合機能評価(CGA-ADL、認知機能、うつ等)を施行、2) 可能施設においては血管内皮機能の検討、3) 痴呆発症、脳白室病変、の検討等を予定した。

結果は、糖尿病コントロール指標値HbA1C 7.09%、TC 206.3, TG 144.1, HDL-C 55.5mg/dlであった。糖尿病患者の高脂血症罹患率は78.2%であった。糖尿病群を高脂血症合併(DM+HL)群と非合併群に分類したところ前者の日本動脈硬化学会ガイドラインによる脂質管理値達成率は32.2%にすぎず、服薬率は69.2%、薬剤別にはスタチン製剤、約84%、フィブレート製剤、9%、プロブコール5%等であった(重複あり)。図1-4により詳しい成績を示す。個別検討項目の成績は各分担研究者の研究報告書に詳述する。

#### (倫理面への配慮)

いずれの研究も、研究対象者となる協力者に対してインフォームドコンセントを徹底し、協力者の利益が損なわれる事がないように十分に留意する。本研究は名古屋大学医学部附属病院をはじめ共同研究者が所属する施設の倫理委員会に申請、承認後に施行されている。血管内皮機能検査は非侵襲的検査のみ行っている。被験者には同意を書面で頂き、いつでも取り消しが可能である事を明記し、認知機能障害のある方は対象外としている。プライバシーは匿名化を行い個人名が特定化されないよう細心の注意をはかっている。

#### D&E. 考察と結論

本研究の意義は具体的な糖尿病、高脂血症の治療指針の策定にあるが、更に、長寿社会、日本で増加する生活習慣病自体の合併、心及び脳血管障害合併者の診療、二次予防は、総合診療学、老年科学の領域でも重要と考え、代謝内分泌学、循環器学、老年学、臨床薬理学の専門家により、研究班を結成した。

具体的な成果及び今後の発展は全体研究では、1) 糖尿病患者の重症度別評価に加え、高脂血症患者はメタボリック症候群罹患患者、前期高齢者、閉経後女性(閉経後脂質上昇)等の層別の、目標脂質濃度、推奨薬剤を設定できる可能性を探る。糖尿病罹患患者の多数に高脂血症を合併し、虚血性心血管病の罹患率も上昇する。高脂血症薬投与により、既報告から30%程度の減少を予測するが、スーパースタチンによる相加作用は本邦では未知であり、副作用発症の可能性も否定できない。この功罪を明らかにしたい。2) 脳血管障害は、脂溶性スタチンにのみ効果を認める可能性があり検討する。3) 第2年度は、医療経済学者、疫学統計学者を班員に加え、各エンドポイントを中心に本格的解析を進める予定で、年々市場規模が増大している高脂血症薬の効果的、効率的な投与方法を提言したい。個別研究では高齢者の自立度及びQOL改善に対する高脂血症薬治療の有効性の可能性を探りたい。バイオマーカーの分析により、高リスク群のスクリーニング及び治療効果の判定に応用したい。高脂血症薬の作用機序として、脂質低下作用に加え、NO利用化による血管内皮機能改善を直接的抗動脈硬化作用の一つとして推測しており、広義の分子標的治療薬としての可能性やテロメラーゼ等、老化関連酵素への関与の可能性も探りたい。全体研究は同質の研究を企図して限定された施設で遂行しているため、05年度は、もう一つの全体研究として全国1500の糖尿病学会、循環器学会、老年医学会認定施設と約400名の動脈硬化学会評議員への診療実態調査により各専門医(施設)の診療方針の実態を明らかにする計画を持つ。第3年度(2006年度)には中間解析を行い、糖尿病合併時の高脂血症薬の作用機序を臨床面から提示し、エビデンスに基づく診療指針を患者層別、薬剤別に具体的に明らかにすべく研究を進展させたい。

#### F. 健康危険情報

現在のところは認めない。

#### G. 研究発表

2004年の代表的な発表論文を示す

井口昭久

1: Hayashi T, Iguchi A. Exercist tolerance in Diabetic macroangiopathy. Diabetes and complication, 2005 (in press).

2: Ding QF, Hayashi T, Iguchi A. et al. The effect of high glucose on NO and O<sub>2</sub>- through endothelial GTPCH1 and NADPH oxidase. Life Sci. 2004;75:3185-94.

3: Hayashi T, Iguchi A, et al. A new HMG-CoA reductase inhibitor, pitavastatin remarkably retards the progression of high cholesterol induced atherosclerosis in rabbits.

Atherosclerosis. 2004;176:255-63. 他 2 7 編

井藤英喜

1: 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 2004 363: 248-249 他

山田信博

1. Yamamoto T, Shimano H, Nakagawa Y, Ide T, Yahagi N, Matsuzaka T, Nakakuki M, Takahashi A, Suzuki H, Sone H, Toyoshima H, Sato R, Yamada N. SREBP-1 interacts with HNF-4alpha and interferes with PGC-1 recruitment to suppress hepatic gluconeogenic genes. J Biol Chem J Biol Chem

279:12027-35. 2004 他

佐久間一郎

1. Kon Koh K, Yeal Ahn J, Hwan Han S, Kyu Jin D, Sik Kim H, Cheon Lee K, Kyun Shin E, Sakuma I: Effects of fenofibrate on lipoproteins, vasomotor function, and serological markers of inflammation, plaque stabilization, and hemostasis.

Atherosclerosis. 174(3): 379-383, 2004 他

渡邊裕司

1. Watanabe H, Kosuge K, Nishio S, Yamada H, Ohashi K. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions

between simvastatin and diltiazem in patients with hypercholesterolemia and hypertension. Life Sci.;76:281-92.

他

服部良之

1: Hattori S, Kasai M, Namatame T, Hattori Y, Kasai K.

Pioglitazone treatment of insulin resistance in a patient with Werner's syndrome. Diabetes Care. 2004;27:3021-2. 他

吉栖正生

1.: Higashi Y, Kimura M, Matsubara H, Yoshizumi M. et al.

Autologous bone-marrow mononuclear cell implantation improves endothelium-dependent vasodilation in patients with

limb ischemia. Circulation. 2004;109:1215-8. 他 9 編

大類孝

1. Ohru T, He M, Tomita N, Sasaki H. Caregivers murder the frail elderly in Japan. J Am Geriatr Soc (in press). 他

川嶋成之亮

1. Kojima Y, Hirata KI, Inoue N, Kawashima S, Quertermous T, Yokoyama M. Endothelial lipase modulates monocyte

adhesion to the vessel wall; A potential role in inflammation.

J Biol Chem. 279: 45085-45092, 2004 他

遠藤英俊

1. 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 4173:1-9, 2004 他 1

横手幸太郎

1. Yokote K et al. Dysadipocytokinemias in werner syndrome by treatment with pioglitazone. Diabetes Care 27:2562-3256,

2004. 他

梅垣宏之

1. 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 Complicat. 18/1, 42-46 2004 他

野村秀樹

1: Nomura H, Hayashi T, Iguchi A et al. Bowel incontinence is related to improvement in basic activities of daily living in

residents of long-term care health facilities in Japan". Geriatrics Gerontology International 4, (in press) 2004

他

林 登志雄

1: Hayashi T, Iguchi A, Ignarro LJ. et al. Gene transfer of endothelial NO synthase, but not eNOS plus inducible NOS,

regressed atherosclerosis in rabbits. Cardiovasc Res.

2004 ;61:339-51 他

## H. 知的財産権の出願、登録状況

特になし

研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・ 卒業年次・学位 及び専攻科目	④所属機関及び 現在の専門 (研究実施場所)	⑤所属機関 における 職名
井口 昭久	研究の統括 前向き大規模臨床研究	名古屋大学医学部医学科 昭和45年卒・医学博士	名古屋大学大学院 医学系研究科老年科学	教授
林 登志雄	診療実態の調査 前向き大規模臨床研究	信州大学医学部医学科 昭和59年卒・医学博士	名古屋大学医学部・ 附属病院老年科	講師
井藤 英喜	大規模臨床研究組み入れ 前向き大規模臨床研究	京都大学医学部医学科 昭和48年卒・医学博士	東京都多摩老人医療 センター	院長
山田 信博	大規模臨床研究組み入れ 前向き大規模臨床研究	東京大学医学部医学科 昭和53年卒・医学博士	筑波大学大学院・ 臨床医学群代謝内科	教授
川嶋 成乃亮	診療実態の調査 前向き大規模臨床研究	神戸大学医学部 昭和53年卒,医学博士	神戸大学大学院医学 研究科呼吸循環器学	助教授
佐久間 一郎	診療実態の調査 前向き大規模臨床研究	北海道大学大学院医学研 究科58年卒、医学博士	北海道大学医学部・ 附属病院循環器内科	講師
渡邊 裕司	診療実態の調査 前向き大規模臨床研究	北海道大学医学部医学科 昭和58年卒、医学博士	浜松医科大学医学部 臨床薬理学	助教授
服部 良之	診療実態の調査 前向き大規模臨床研究	独協大学医学部 昭和59年卒,医学博士	独協医大医学部・ 内分泌内科	助教授
吉栖 正生	内皮機能研究 前向き大規模臨床研究	東京大学医学部 昭和56年卒,医学博士	広島大学大学院医歯 薬研究科循環病態学	教授
大類 孝	診療実態の調査 前向き大規模臨床研究	東北大学医学部 昭和59年卒,医学博士	東北大学大学院医学 研究科老年科学	助教授
遠藤 英俊	診療実態の調査 前向き大規模臨床研究	名古屋大学大学院医学研 究科,昭62年卒,医学博士	国立療養所中部病院 包括医療部	部長
横手 幸太郎	診療実態の調査 前向き大規模臨床研究	千葉大学医学部 昭和63年卒,医学博士	千葉大学大学院医学 研究院分子内科	助手
梅垣 宏之	診療実態の調査 前向き大規模臨床研究	名古屋大学医学部医学科 平成2年卒・医学博士	名古屋大学医学部・ 附属病院老年科	助手
野村 秀樹	診療実態の調査 関連研究メタアナリシス	名古屋大学大学院医学科, 平成5年卒、医学博士	名古屋北病院 在宅医療部	部長

図1 登録症例 3979 例の臨床背景 (1)

	DM (N=2707)	IGT (N=160)	正常(N=1112)
年齢 (歳)	64.5±10.9	62.7±6.4	63.6 ±4.2
内,65 歳以上	48.2%	43.5%	40.5%
性 (男/女)	1.12	1.22	1.31
FBS (mg/dl)	159.1 ±50.1	114.9 ±7.1	92.4 ±7.9
HbA1C (%)	7.09±1.11	5.93±0.75	5.24±0.41
T-Chol (mg/dl)	206.3±35.0	215.2 ±36.3	209.7 ±32.0
TG (mg/dl)	144.1±106.3	142.0±104.6	116.6±68.5
HDL-Chol (mg/dl)	55.5±16.1	56.9±13.3	57.8 ±14.1
収縮期血圧 (mmHg)	133.3 ±20.1	138.3±18.5	129.5±21.8
拡張期血圧 (mmHg)	74.1±12.1	78.2±9.8	73.2±11.8
高脂血症者	78.2%	72.2%	53.5%
高血圧症者	80.6%	60.9%	40.9%

図2 登録症例 3972 例の臨床背景 (2)

	DM 群	DM+HL 群	IGT 群	N 群	N+HL 群
登録者数	642	1798	160	550	654
年齢	67.1±10.6	64.2±11.0	62.7±6.4	63.8±3.8	63.4±3.9
FBS(mg/dl)	159.2±50.4	158.4±49.6	114.9±7.1	93.9±9.8	95.2±10.5
HbA1C (%)	6.87±1.12	7.13±1.11	5.93±0.75	-	-
SBP (mmHg)	135.3±22.4	138.3±18.5	135.1±14.5	132.3±11.9	134.6±8.5
DBP (mmHg)	71.2±13.0	74.3±11.8	75.5±9.5	73.6±11.9	73.8±11.6
糖尿病治療法 (食事/経口薬/インスリン)	(9.6,70.5,19.9%)				

図3 高脂血症合併糖尿病における血清脂質管理目標値達成率

	DM 群	DM+HL 群	IGT 群	N 群	N+HL 群
T-Chol(mg/dl)	185.6±24.1	219.4±37.1	215.2±36.3	189.4±20.2	219.4±37.7
TG (mg/dl)	85.6±29.5	162.5±127.0	142.0±104.6	86.0±27.8	143.0±82.0
HDL-C(mg/dl)	60.1±13.3	54.0±16.4	56.9±13.3	57.0±13.3	58.1±12.8
目標値達成率	—	32.2%	40.0%	—	59.5%
(T-Chol から)					
高脂血症薬	0%	69.2%	38.0%	0%	65.1%
高脂血症薬の種類					
スタチン	84%,				
フィブラート	9%,				
プロブコール	5%,				
ニコチン酸	3%,				
エイコサペンタエン酸	4%				
その他	3%				

図4 糖尿病症例2707例の臨床背景(3)

	65歳未満			65歳以上		
	糖尿病,	IGT,	正常血糖	糖尿病	IGT	正常血糖
登録者数	1403	90	661	1304	70	451
FBS (mg/dl)	155.3	116.6	92.4	156.5	116.6	92.4
HbA1C(%)	7.32	5.97	5.65	6.95	5.91	5.87
T-Chol(mg/dl)	209.8	218.4	212.0	198.5	210.6	204.5
TG (mg/dl)	170.0	143.0	119.8	137.2	121.3	109.3
HDL-Chol(mg/dl)	54.4	57.9	58.0	55.1	55.5	57.2
血清脂質管理値						
達成率 (%)	27.3	27.0	62.6	40.2	55.0	58.3
高脂血症薬						
服薬率(%)	59.2	73.9	77.7	67.9	65	62.5

## II. 分 担 研 究 報 告

## 厚生科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）分担研究報告書

各種施設による高齢者糖尿病患者の血清脂質管理の実態  
分担研究者 林 登志雄（名古屋大学大学院医学系研究科老年科学）

**研究要旨** 各種施設による高齢者糖尿病患者の血清脂質管理の実態を、高脂血症治療薬投与及び動脈硬化学会ガイドライン準拠率を中心に検討した。

目的) 高齢者における糖尿病合併高脂血症罹患患者に対する薬物治療の実態を検討した。高脂血症治療薬投与及び動脈硬化学会ガイドライン準拠率を中心に検討した。虚弱及び自立高齢者に分類し高脂血症と各種バイオマーカーの関係を検討した。

結果) 1670名の高齢者のうち、高脂血症の罹患率は44%で内訳は、998名の自立高齢者には約51%、672名の虚弱高齢者には34%の高脂血症合併を認めた。高脂血症ガイドライン脂質管理値達成率は58%、69%であった。糖尿病合併者（12%）の高脂血症の頻度は、各々約12%、6%と前者は糖尿病合併者の80%に認められたが脂質管理目標値達成率は29%、52%であった。

### A. 研究目的

背景) 本邦においては糖尿病罹患率が増加しており、高脂血症合併例の増加及び心血管合併症のリスクとしての大きさが注目されている。加齢そのものによっても高脂血症患者の頻度は増大する。高齢者糖尿病合併高脂血症患者の治療指針はまだだされていない。高齢者医療にあたっては暦年齢に加え、自立度(ADL)を加味する事が必要で、CGA（高齢者総合機能評価）の重要性が指摘されて久しい。

目的) 1) 高齢者糖尿病患者の高脂血症合併頻度と治療実態を検討する。ADLを加味して、自立度により治療実態が異なるかを検討する。また心血管病リスクが増大するとされる糖尿病患者の高脂血症患者比率、治療実態も検討する。外来、在宅医療、各種施設入居者等、自立及び虚弱（疾患合併）高齢者における、各々の高脂血症、糖尿病の頻度、各種バイオマーカー、疾病罹患及び生命予後との関係を検討する。使用量等の投与実態を検討する。

### B&C. 研究方法と結果

老年科外来、入院（退院時）、特別養護老人ホーム、在

宅医療において高齢者の血清脂質、バイオマーカー、心機能を非侵襲的に評価した。1670名の高齢者を登録した。998名がADL自立と判断した。自立の基準は介護保険認定で1) 自立、又は2) 要支援で主治医意見書での生活障害-自立度A以下、3) 介護保険未申請者はBertharh Index, Lowton Scaleによるbasal ADLscoreが90%以上、instrumental ADL score が5/8(女性及び家事ができる男性)または4/5(男性で家事ができないものとした。日本動脈硬化学会診断基準に基づく高脂血症患者は51%、で服薬率は65.1%であった。IIa型が44%、IIb型が43%等に分類された。高脂血症治療薬の内訳はスタチン81%、フィブラート11%、プロブコール5%、ニコチン酸2%、エイコサペンタエン酸5%、その他3%であった。672名の虚弱高齢者には34%の高脂血症合併を認めた。IIa型の比率が64%と高かったが、高脂血症薬服用率は34%にとどまった。高脂血症ガイドライン脂質管理値達成率は自立高齢者が58%、虚弱高齢者が69%であった。糖尿病合併者の高脂血症の頻度は、自立高齢者が約12%、虚弱高齢者が6%と前者は糖尿病合併者の80%に高脂血症を認めた

が脂質管理目標値達成率は自立高齢者が29%,虚弱高齢者が52%であった。BNP = 15.873 + 1.565 × (IL-6), cGMP = 3.656 + 0.016 × (BNP)で、高齢者にはBNP高値で潜在性心不全を疑われる患者が少なくなかった。BNPはIL-6に依存していた。cGMPは一般にはBNPに依存したが在宅群ではTNF-α, 腎不全群ではNOに依存し病態による変動が認められた。

(倫理面への配慮)

名古屋大学医学部倫理委員会で試験の妥当性を検討し承認をえた。

## D&E. 考察と結論

糖尿病及び、高コレステロール血症の合併が高齢者においても有意な冠危険因子であり、双方の合併率は高く、その場合の高脂血症管理目標値達成率は低い事が明らかになった。自立高齢者と虚弱高齢者は高脂血症、糖尿病の頻度に加え、治療実態にも差がある事が明らかになった。病態の差に加え、施設による栄養摂取量、摂食方法等の影響もあると考えられ、今後更なる分析検討が必要と考えられた。近年の欧米の大規模臨床試験で高齢者高脂血症の薬物療法による血管合併症予防効果が検討されているが、必ずしも十分な効果が得られていない。我々は高齢者高脂血症患者において、糖尿病合併患者にもスタチン製剤は内皮機能を有効に改善する効果を報告しているが虚弱高齢者に対する有用性は明らかではない。今後、糖尿病合併時をはじめとした合併症をもつ(高齢者)高脂血症の治療法を検討していきたい。潜在性心不全の経年的進行、炎症性サイトカイン(biomaker)の経年的上昇、血管反応の良好さの維持が生存にかかわる事が示唆された。高脂血症は本邦健康高齢者では減少していない事が示された。

## F. 健康危険情報

現在のところは認めない。

## G. 研究発表

### (1) 論文発表

1 Hayashi T, Nomura H, Esaki T, Hattori A, Kano-Hayashi H, Iguchi A, The treadmill exercise-tolerance test is useful for the

prediction and prevention of ischemic coronary events in elderly diabetics J Diabetes and its complication (in press)

2 Hayashi T, Packiasamy AR, Kano-Hayashi H, Tsunekawa T, Dingqunfang D, Sumi D, Fukatsu A, Iguchi A. NADPH Oxidase Inhibitor, Apocynin, restores the impaired endothelial dependent and independent responses and scavenges superoxide anion in Rats with Type II Diabetes Complicated by NO Dysfunction Diabetes, Obesity and Metabolism (in press)

4. Ding Qunfang, Toshio Hayashi\*, Packiasamy AR Juliet,

Asaka Miyazaki, Akiko Fukatsu, Hiroaki Shiraishi, Takahide

Nomura, Akihisa Iguchi The effect of high glucose on NO and superoxide anion through endothelial GTPCH1 and NADPH

oxidase Life Sciences, 2004. 75, 3185-3194

3 Nomura H, Hayashi H, Hayashi T., Endo H, Miura H, Satake S, Iguchi A "Bowel incontinence is related to improvement in basic activities of daily living (BADL) in residents of long-term care health facilities for the elderly in Japan". Geriatrics Gerontology International 4, (in press) 2004

5. Horiuchi H, Matsuzawa Y, Mabuchi H, Itakura H, Sasaki J, Yokoyama M, Ishikawa Y, Yokoyama S, Mori S, Ohru T, Akishita M, Hayashi T, Yamane K, Egusa G, Kita T. Strategy for treating elderly Japanese with hypercholesterolemia. Geriatrics Gerontology International 4, 151-157, 2004

6. Hayashi T, Rani P JA, Fukatsu A, Matsui-Hirai H, Osawa M, Miyazaki A, Tsunekawa T, Kano-Hayashi H, Iguchi A, Sumi D, Ignarro LJ. A new HMG-CoA reductase inhibitor, pitavastatin remarkably retards the progression of high cholesterol induced atherosclerosis in rabbits. Atherosclerosis. 2004;176:255-63.

7. Juliet PA, Hayashi T, Daigo S, Matsui-Hirai H, Miyazaki A, Fukatsu A, Funami J, Iguchi A, Ignarro LJ.. Combined effect of testosterone and apocynin on nitric oxide and superoxide production in PMA-differentiated THP-1 cells. Biochim Biophys Acta. 2004;1693:185-91.

8. Takeuchi K, Watanabe H, Tran QK, Ozeki M, Sumi D, Hayashi T, Iguchi A, Ignarro LJ, Ohashi K, Hayashi H. Nitric

oxide: inhibitory effects on endothelial cell calcium signaling, prostaglandin I<sub>2</sub> production and nitric oxide synthase expression. *Cardiovasc Res.* 2004 ;62:194-201.

9. Hayashi T, Iguchi A, Ignarro LJ, Gene transfer of endothelial NO synthase (eNOS), but not eNOS plus inducible NOS regressed atherosclerosis in rabbits. *Cardiovascular Research* 2004 61 339-351

(2) 学会発表

# 第33回 日本心脈管作動物質学会 宮崎朝日、林 登志雄、井口昭久 アンギオテンシン受容体拮抗薬ロサルタンの糖尿病血管への作用

# 第68回 日本循環器学会学術集会

1) Hayashi T, Osawa M, Iguchi A. et al. The high incidence of ischemic coronary lesion in elderly diabetics and the efficient prediction by the exercise tolerance test.

2) Hayashi T, Iguchi A. et al. Ceriprolol,  $\beta_1$  antagonist,  $\beta_2$  agonist retards progression of vascular lesions and restores endothelial dysfunction in Type II diabetic rats.

3) Kishimoto N, Sakuma I, Hayashi T, Kano H, Iguchi A. et al. Simvastatin prevents thrombotic occlusion of arterio-venous shunt in dialysis patients and improves endothelial function due to pleiotropic effects.

4) Osawa M, Hayashi T, Iguchi A. et al. BNP level is diagnostic for heart failure in elderly, however IL-6, TNF  $\alpha$ , or NO is important

# The American Geriatrics Society 2004 Annual Scientific Meeting Hayashi T, Oosawa M, Iguchi A. In geriatric nursing home, asymptomatic cardiac disorder were frequent-The importance of vascular endocrinological substances and implication for public care insurance-

# The 3<sup>rd</sup> International Conference on the Biology, Chemistry and Therapeutic Applications of Nitric Oxide Symposium- Hayashi T. The Investigation of NO and superoxide producing enzymes in endothelial cells and macrophages for various coronary risk factors.

一般演題

1) Fukatsu A, Hayashi T, Funami J, Iguchi A. et al. The role of endothelial cells in the tolerance induced by nitric oxide donor such as glyceryl trinitrate, isosorbide

dinitrate, and sodium nitroprusside.

2) Miyazaki A, Hayashi T, Iguchi A. et al. 17 $\beta$  estradiol improves eNOS dysfunction in hyperglycemia- implication for atherosclerotic effect of estrogen.

3) Matsui-Hirai H, Hayashi T, Miyazaki A, Fukatsu A, Packiasamy ARJ, Funami J, Iguchi A. The effect of estrogen on telomerase activity in cultured endothelial cells.

# 第41回 日本老年医学会学術集会 シンポ 林 登志雄 高齢者の脂質管理- 高齢者におけるリスクの評価と新しい治療

一般演題

1) 児玉充央、林登志雄、井口昭久等 高齢者における総合機能評価と心機能との関係日

2) 大澤雅子、林登志雄、井口昭久等 高齢者潜在性心不全及びバイオマーカーの生命予後との関係

3) 大西丈二、林 登志雄、遠藤英俊、井口昭久等 介護老人保健施設利用者におけるうつの構造分析

4) 林 登志雄、井口昭久等 培養血管内皮細胞におけるテロメラーゼ活性の制御機構について

# 第77回 日本内分泌学会学術集会 シンポジウム 一酸化窒素と心血管病 林 登志雄 NO と動脈硬化- 性ホルモンとスタチン製剤の pleiotropic effect として、及び遺伝子治療と NO ドナーの製剤としての抗動脈硬化作用

# 第36回日本動脈硬化学会 林 登志雄 児玉充央、井口昭久、高齢糖尿病合併高脂血症患者における無症候性動脈硬化進展予防の検討

# 第25回日本臨床薬理学会 岸本憲明、佐久間一郎、林 登志雄、井口昭久等 血液透析患者への新派スタチン投与による血流依存性血管拡張の改善効果

# The 7<sup>th</sup> Asia/Oceania Regional Congress of Gerontology Hayashi T, Iguchi A et al. Usefulness of exercise tolerance test in elderly for the prevention and management of ischemic coronary artery disease.

## H. 知的財産権の出願、登録状況

特になし

# 高齢者糖尿病における高脂血症およびその治療の実態

## —J-EDIT 登録症例を用いた検討—

分担研究者 井藤英喜

東京都多摩老人医療センター 院長

高齢期には高脂血症の頻度が高くなるとされている。一方、高齢期には糖尿病の頻度も高くなるのであるが、一般的に糖尿病では高脂血症の合併頻度が高いとされている。したがって、高齢者糖尿病における高脂血症の多発が憂慮されるのであるが、わが国の高齢者糖尿病における高脂血症の合併頻度や治療の実態に関する報告は意外と少ない。そこで、長寿科学総合研究事業の一つとして実施されている「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 : Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial)」に登録された 1,173 症例の登録時のデータを用いて、高齢者糖尿病における高脂血症およびその治療の実態を調査、検討した。

J-EDIT には中等度以上の耐糖能障害をもつ高齢者糖尿病が平成 12 年から 13 年にかけて登録されたが、高脂血症の頻度は 69% と極めて高頻度であった。高脂血症薬使用例においてはスタチンが 84% の症例で使用されていたが、高脂血症薬の使用頻度は高脂血症症例の 53% と約半数に留まっていた。さらに、全症例中、HDL-コレステロールおよびトリグリセリドにおいて日本動脈硬化学会が勧告した管理目標値を達成している症例の頻度は、それぞれ、87 および 70% と高頻度であったが、総コレステロールおよび LDL-コレステロールにおける管理目標値達成症例の頻度は 44 および 41% に留まっていた。高脂血症薬使用例における総コレステロールおよび LDL-コレステロール管理目標値達成率はさらに低値で、38 および 36% であった。

これらの事実が、今後これらの症例における動脈硬化性血管障害の発症にどのような結果をもたらすか、詳細な追跡調査を行うことが重要と考えられた。

### A. 研究目的

高齢期には高脂血症の頻度も高くなるとされている。一方、高齢期には糖尿病の頻度も高くなるのであるが、一般的に糖尿病では高脂血症の合併頻度が高いとされている。したがって、高齢者糖尿病における高脂血症の多発が憂慮されるのであるが、わが国の高齢者糖尿病における高脂血症の合併頻度や治療の実態に関する報告は意外と

少ない。そこで、長寿科学総合研究事業の一つとして実施されている「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 : Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial)」登録例を対象として、高齢者糖尿病における高脂血症およびその治療の実態を明らかにすることとした。

## B. 研究方法

J-EDIT は、登録された症例を年齢、性、糖尿病治療法、HbA1C、血清脂質（総コレステロール、トリグリセライドおよび HDL-コレステロール）、血圧、糖尿病性細小血管症および動脈硬化性血管障害の有無、高脂血症および高血圧の有無および施設を割り付け因子として通常治療群と強化治療群の 2 群に分け、強化治療群においては、体重は BMI:25kg/m<sup>2</sup>、HbA1C:6.5 %、血圧:130/85mmHg、血清総コレステロール:冠動脈疾患(-)例では 200mg/dl、冠動脈疾患(+ )例では 180mg/dl、LDL コレステロール:冠動脈疾患(-)例 120mg/dl、冠動脈疾患(+ )例では 100mg/dl、トリグリセリド:150 mg/dl 以下、HDL コレステロール:40mg/dl 以上を目標とした治療を行ない。一方、通常治療群では、主治医が妥当と考える治療を行い、2 群間で血管障害、ADL あるいは認知機能の推移などを比較検討することとしている。J-EDIT の症例登録条件は、HbA1C が 7.5%以上、あるいは HbA1C が 7.0—7.5%で血圧、血清脂質あるいは体重が前述した強化治療群における管理目標値に達していない 65 歳以上の 2 型糖尿病症例である。

J-EDIT では、平成 12~13 年度にかけて患者登録が行われ北海道から沖縄までの日本全国の 39 施設より 1,173 例の高齢者糖尿病が登録された。

本年度は、登録時のデータを用いて、高齢者糖尿病における高脂血症およびその治療の実態につき調査した。本研究においては、総コレステロールが 220mg/dl、トリグリセリドが 150mg/dl、HDL-コレステロールが 40mg/dl 未満、もしくは高脂血症薬を使

用中のいずれかの条件を満たす場合を高脂血症とした。

## C. 研究結果

表 1、表 2 に対象の臨床背景を通常治療群および強化治療群別に示した。年齢は、両群とも 72 歳前後、男女比は両群ともほぼ同数、糖尿病薬による治療を受けている例が両群とも 90%以上であり、群間の差異は認めなかった。BMI および HbA1C は、両群とも 24 kg/m<sup>2</sup>、8.0%前後であり、総コレステロール、トリグリセリドおよび HDL-コレステロールは 202、135 および 57mg/dl 前後、収縮期血圧および拡張期血圧は両群とも 137 および 75mmHg 前後と群間の差異は認めなかった。さらに表 2 に示すように、75 歳以上の後期高齢者の比率、HbA1C7.5%以上の症例の比率、糖尿病性網膜症、顕性糖尿病性腎症、虚血性心疾患、脳血管障害をもつ症例の比率、降圧剤を使用中である症例の比率、糖尿病性網膜症、顕性糖尿病性腎症、虚血性心疾患、脳血管障害、高脂血症（血清脂質値が日本動脈硬化学会の高脂血症の定義に合致するもしくは高脂血症薬を使用）および高血圧（収縮期血圧値が 140、拡張期血圧値が 90mmHg 以上もしくは降圧薬使用中）の 6 個のリスクの合計数などに群間の差異を認めなかった。

このような臨床背景をもつ高齢者糖尿病例における高脂血症の頻度は 69%（802/1161）であった。さらに高脂血症において高脂血症薬を使用している症例の頻度は 53%（423/802）であった。

表 3 は、使用されている高脂血症薬の種類を示したものであるが、スタチンの使用

例が84%と圧倒的に高頻度であり、フィブラート、プロブコール、ニコチン酸、イコサペンタエン酸などの使用頻度はいずれも10%以下と低頻度であった。

日本動脈硬化学会の治療ガイドラインによると、1997年および2002年版のいずれにおいても、研究方法の項に示した強化治療群における血清脂質管理目標値が糖尿病における血清脂質管理目標値とされている。そこで、J-EDITに登録された高齢者糖尿病における血清脂質管理目標値達成症例の頻度を調査した。結果は、表4に示したが、HDL-コレステロールおよびトリグリセリドにおいて管理目標値を達成している症例の頻度は、それぞれ87および70%と高頻度であったが、総コレステロール、LDL-コレステロールにおける管理目標値達成症例の頻度は40%台に留まっていた。さらに、高脂血症薬使用の有無と血清脂質管理目標値達成率との関係を見ると、表5に示したように、高脂血症使用例で総コレステロール、LDL-コレステロールおよびトリグリセリドの管理目標値達成率が低値であった。

#### D 考察

中等度以上の耐糖能障害(表1, 2)をもつ高齢者糖尿病がJ-EDITには登録されているが、登録された症例における高脂血症の頻度は69%と極めて高頻度であることが明らかとなった。高脂血症薬としてはスタチンが圧倒的に高頻度であったが(表3)、高脂血症薬の使用頻度は高脂血症症例の約半数に留まっていた。さらに、高齢者糖尿病(表4)、とくに高脂血症薬使用例(表5)における総コレステロールおよびLDL-コレステロール管理目標値達成率は、低

頻度に留まっていることが明らかとなった。

以上より、日本人糖尿病における血清脂質、特に総コレステロールおよびLDL-コレステロールの管理が、日本動脈硬化学会の勧告する値に達していない症例が多いという実態があきらかになった。このような事実が、これらの症例における動脈硬化性血管障害の発症にどのような結果をもたらすか、今後の追跡調査から明らかにしていく必要があると考えられた。

#### E 結論

日本人高齢者糖尿病においては、高脂血症薬の使用頻度も低く、血清脂質、特に総コレステロールおよびLDL-コレステロール値が日本動脈硬化学会の勧告する値に達していない症例が多い。

#### F 健康危険情報

本研究に関する健康危険情報は今のところ特にない。

#### G 研究発表

- 1) 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 2004 363: 248-249
- 2) Mogi N, Umegaki H, Hattori H, 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 Diabet Compl (2004)18:42-46
- 3) Araki A, Nakano T, Oba K, Ito C, Mori

- S, Ishibashi S, Umeda F, Abe R, Kojima R, 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. *Geriatric Gerontol Int* (2004) 4: 15-24
- 4) Horiuchi T, Kazama H, Araki A, Inoue J, Hosoi T, Onouchi T, Mizuno H, Ito H, Orimo H: Impaired gamma carboxylation of osteocalcin in elderly women with type II diabetes mellitus: relationship between increase in undercarboxylated osteocalcin levels and low bone mineral density. *J Bone Miner Metab* (2004) 22: 236-240,
- 5) 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.
- 6) Araki A, Ito H: Glucose metabolism, advanced glycation endproducts, and cognition. *Geriatrics and Gerontology International* 4: S108-S110, 2004.
- 7) Takahashi M, Araki A, Ito H. Development of a new method for simple dietary education in elderly patients with diabetes mellitus. *Geriatrics and Gerontology International* 4: 111-119, 2004.

表1 登録症例1、173例の臨床背景(1)

	通常治療群 (N=588)	強化治療群 (N=585)
年齢(歳)	71.7±4.7	71.9±4.6
性(男/女)	272/316	271/314
糖尿病治療法 (食事/経口薬/インスリン)	53/357/178	51/357/177
BMI	23.8±4.5	24.5±5.2
HbA1C(%)	8.1±0.9	8.0±0.8
総コレステロール(mg/dl)	202.4±34.4	202.8±34.4
トリグリセライド(mg/dl)	130.8±69.7	137.2±110.3
HDL-コレステロール(mg/dl)	56.8±23.0	57.0±19.9
収縮期血圧(mmHg)	136.6±16.7	137.4±16.1
拡張期血圧(mmHg)	74.9±10.0	75.5±9.5

表2 登録症例1、173例の臨床背景(2)

	通常治療群 (N=588)	強化治療群 (N=585)
75歳以上	28% (164/588)	29% (167/585)
HbA1C≥7.5%	79% (463/588)	80% (466/585)
糖尿病性網膜症	48% (283/587)	48% (280/584)
顕性糖尿病性腎症	49% (288/585)	47% (273/585)
虚血性心疾患	16% (96/588)	15% (87/585)
脳血管障害	12% (73/588)	13% (78/585)
降圧薬の使用	47% (275/587)	47% (277/585)
リスクの数(～1/2～4/5～)註	113/436/39	107/436/42

註:糖尿病性網膜症、腎症、虚血性心疾患、脳血管障害、高脂血症、高血圧の有無の6個

表3 高脂血症を伴った高齢者糖尿病において使用された高脂血症薬の種類(登録時)

高脂血症薬の種類	使用症例数(頻度)
スタチン	84%(356/423)
フィブラート	9%(39/423)
プロブコール	5%(20/423)
ニコチン酸	3%(13/423)
イコサペンタエン酸	4%(15/423)
その他	3%(12/423)

註:高脂血症802例中379例(47%)には高脂血症薬は投与されていない

表4 高齢者糖尿病における血清脂質管理目標値達成率(登録時)

血清脂質の種類	管理目標値達成率
総コレステロール	44%(520/1173)
LDLコレステロール	41%(486/1173)
HDLコレステロール	87%(1009/1166)
トリグリセリド	70%(819/1167)

**表5 高齢者糖尿病における高脂血症薬使用の有無と血清脂質管理目標値達成率の関係(登録時)**

血清脂質の種類	管理目標値達成率	
	高脂血症薬非使用	高脂血症薬使用
総コレステロール	48% (357/743)	38% (163/429)
LDLコレステロール	44% (330/743)	36% (156/429)
HDLコレステロール	86% (635/739)	88% (373/426)
トリグリセリド	74% (545/741)	64% (273/425)

注: 高脂血症使用例における総コレステロール、LDLコレステロール管理目標率達成率は低い