文献

(1) Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes-systematic overview of prospective observational studies. Diabetologia. 2005;48(12):2460-9.

(2) 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 Complict.18/1, 42-46 2004

(3) Folstein MF, Folstein SE, McHigh PR, 'Mini-Mental State': a practical method of grading the cognitive function of patients for the clinician. J Psychiatr Res 1978: 12 :189-198

(4) Shaper AG, Wannamethee SG, Whincup PH. Serum albumin and risk of stroke, coronary heart disease, and mortality: the role of cigarette smoking. J Clin Epidemiol. 2004;57(2):195-202.

(5) Chojkier M. nhibition of albumin synthesis in chronic diseases: molecular mechanisms. J Clin Gastroenterol. 39(4 Suppl 2):S143-6, 2005

(6) Abbott RD, White LR, Ross GW, Petrovitch H, Masaki KH, Snowdon DA, Curb JD. Height as a marker of childhood development and late-life cognitive function: the Honolulu-Asia Aging Study. Pediatrics. 1998;102:602-9

(7) Beeri MS, Davidson M, Silverman JM, Noy S, Schmeidler J, Goldbourt U. Relationship between body height and dementia. Am J Geriatr Psychiatry. 2005;13(2):116-23.

(8) Ryan CM, Freed MI, Rood JA, Cobitz AR, Waterhouse BR, Strachan MW. Improving metabolic control leads to better working memory in adults with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2006 29(2):345-51.

F. 研究発表

1. 論文発表

Adeli-Rankouhi S, Umegaki H, Zhu W, Suzuki Y, Kurotani S, Ieda S, Iguchi A
The entorhinal cortex regulates blood glucose level in response to microinjection of neostigmine into the hippocampus.
Neuroendocrinol lett. 2005, 26; 225-230

Thanos PK , Rivera SN, Weaver K,. Grandy DK, Rubinstein M, Umegaki H , Wang GJ , Hitzemann R ,Volkow ND
Dopamine D2R DNA transfer in dopamine D2 receptor-deficient mice: Effects on ethanol drinking.

Life Sciences 77 ,2005: 130–139

Fujishiro H. Umegaki H. Suzuki Y. Oohara-Kurotani S. Yamaguchi Y. Iguchi A. Dopamine D_2 receptor has a role in memory function.
Implications for dopamine-acetylcholine interaction in the ventral hippocampus. Psychopahrmacology 2005, 16;1-9

Onishi J, Suzuki Y, Umegaki H, Nakamura A, Endo H, Iguchi A.
Influence of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) and environment of care on caregivers' burden.
Arch Gerontol Geriatr. 2005 Sep-Oct;41(2):159-68.

Fujishiro H. Umegaki H, Isojima D, Akatsu H, Iguchi A, Kosaka K
Depletion of cholinergic neurons in nucleus of the medial septum and the vertical limb of the diagonal band in dementia with Lewy bodies.
Acta Neuropathol, 2006 19;1-6

2. 学会発表

第 20 回日本糖尿病合併症学会
2005 年 10 月 8 日 東京
(シンポジウム)
アルツハイマー病と糖尿病
日本人高齢糖尿病の認知症、認知機能低下の危険因子ーJ-EDIT 登録症例を用いた検討
梅垣宏行、櫻井孝、荒木厚、飯室聡、大橋靖雄、井藤英喜

第47回日本老年医学会学術集会
2005 年6月 15−17 日 東京
(シンポジウム)
老年医学における未病
痴呆と未病
梅垣宏行

5th International Conference of international society for gerontechnology
2005, 5.25 Nagoya, Japan
(Symposium)
Strategy for Prevention of Alzheimer's Disease
Umegaki H

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

表1

列 1	Higher	Lower	p value
Number	848	59	
Age (Ys)	71.8 ± 4.6	74.0 ± 5.1	< 0.001
DM duration (Ys)	16.3 ± 9.7	17.1 ± 8.8	0.545
Height (cm)	155.8 ± 8.4	152.3 ± 8.6	0.002
Body Weight	57.9 ± 10.2	57.7 ± 8.8	0.071
BMI	23.8 ± 3.5	23.9 ± 3.2	0.874
HbA1c (%)	8.0 ± 0.9	8.1 ± 1.1	0.766
FBG (mg/dl)	5.1 ± 0.3	5.0 ± 0.5	0.234
Systolic BP (mmHg)	135.4 ± 15.6	133.3 ± 19.3	0.391
Diastolic BP (mmHg)	74.9 ± 9.5	76.4 ± 11.2	0.288
LDL cholesterol (mg/dl)	120.9 ± 30.6	126.2 ± 35.7	0.201
HDL cholesterol (mg/dl)	56.4 ± 18.0	57.7 ± 18.4	0.567
triglyceride (log)	4.7 ± 0.5	4.6 ± 0.5	0.353
Lp (a) (mg/dl)	23.1 ± 22.9	25.9 ± 23.5	0.362
Albumin (g/dl)	4.2 ± 0.4	4.1 ± 0.5	0.001
MMSE	28.5 ± 1.8	20.3 ± 3.0	< 0.001
ADL	19.9 ± 3.4	18.9 ± 1.0	< 0.001
GDS-15	4.0 ± 3.1	5.9 ± 3.9	< 0.001

表2

	Higher	Lower	p value
Male	45.9 (389)	40.0 (23)	0.304
Occupation	67.2 (552)	47.4 (27)	0.002
Excerscise	61.1 (497)	48.3 (28)	0.055
Drinking	40.4 (343)	25.4 (15)	0.017
Smoking	46.5 (383)	31.0 (18)	0.022
Nepropathy	48.5 (411)	64.4 (38)	0.018
Retinopathy	48.8 (413)	60.8 (35)	0.088
Neuropathy	65.5(544)	73.2(41)	0.241
Antihypertensive drugs use	55.2(468)	62.7 (37)	0.261
Antidislipidemia use	38.8 (329)	42.4 (25)	0.586
Antiplatlet use	26.9 (227)	49.2 (29)	< 0.001
IHD	17.6 (149)	16.3 (9)	0.650
Stroke	12.6 (107)	32.2 (19)	< 0.001

表3

	Odds Ratio	95 % CI	p value
Age	1.080	1.019 - 1.145	0.009
Gender	0.597	0.258 - 1.394	0.229
Height	0.937	0.890 - 0.985	0.012
Albumin	0.335	0.164 - 0.672	0.002
HbA1c	1.008	0.738 - 1.324	0.959
Stroke	3.143	1.686 - 5.699	<0.001

高齢Ⅱ型糖尿病患者における認知機能に関する研究
—運動療法による認知機能への影響について—

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：認知機能障害がなく、運動習慣のない高齢Ⅱ型糖尿病患者を対象に運動指導を行い、認知機能の変化を検討した。運動内容は、週に1回の集団運動療法と個人での運動（散歩とストレッチ）を週に2回以上行うこととした。6ヵ月後に血液検査と認知機能の再評価を行った。血糖コントロールは登録時のレベルで維持されており、重篤な低血糖もなかった。認知機能（記銘力・視覚的注意力・Working Memory）は6ヶ月間で有意な変化は認められなかった。

A.研究目的

Ⅱ型糖尿病は遺伝的素因に加えて、生活習慣・環境因子の暴露により発症する。生活習慣の改善がその発症予防になりうることは、近年の大規模な臨床研究（Diabetes Prevention Program: DPP）が明らかにした通りである。

一方、Ⅱ型糖尿病患者において、認知症の発症者や認知機能障害を有する者が多いという報告がなされ、その原因究明、予防手段の確立が求められている。原因として血糖コントロール、インスリン抵抗性、低血糖や治療法に関連する問題などが指摘されているが、まだ今後の研究の積み重ねが必要である。

運動を始めとする余暇活動が、認知機能低下や認知症の発症を予防しうるという疫学調査がある。これらの報告の多くは自主的な活動であるために、余暇活動と認知機能の関係が原因と結果どちらによるものかは明らかではない。

我々は、これらの背景を踏まえて、運動習慣のない高齢Ⅱ型糖尿病患者に、長期的な運動療法を行ってもらうように指導を行っている。内容として週に1回の集団運動と、週に2回以上の散歩やストレッチを奨励している。運動の継続が血糖コントロールのみならず、脳機能へ及ぼす影響を調べるために、運動療法に参加する前の認知機能検査と6ヶ月後の検査結果を比較・検討した。

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で、運動習慣がなく、さらに MMSE が 25 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7名（男4名と女3名）である。被験者の選択基準は表1に示した。

【検査項目】上記の対象者に運動療法参加時と6ヵ月後に認知機能検査を行っ

た。認知機能検査のテストバッテリーは下記の通りである。

（認知機能検査）数唱（並べ替え）、Visual Search、Dual Task (Visual Search + Auditory detect)、Trail Making Test A、Trail Making Test B Verbal Fluency、論理記憶（遅延再生）

血液検査、身体計測も同様に参加時と6ヵ月後に行った。

（血液検査）HbA1c、総コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪

（身体計測）体重

血液検査・体重および Trail Making Test は対応のある *t* 検定を用い、それ以外の認知機能検査は Wilcoxon の符号付順位検定で解析した。

（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

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 1 名で、平均年齢は74±2.1歳、教育歴は9.3±2.8年、罹病期間は10.9±7.0年であった。6ヶ月間で治療内容の変更はなく、重篤な低血糖発作も見られなかった。

運動療法前後での検査結果は表2に示した。認知機能検査のうち Trail Making Test は数値が低いほど良い結果であり、それ以外の検査は得点が高いほど良い結果を示す。血液検査のデータ、並びに認知機能検査の各項目において、6ヶ月間の運動療法の継続による有意な変化は見られなかった。

D. 考察

集団運動療法は、準備運動、歩行、リズム体操、レジスタンス運動、レクリエーションゲーム、整理体操の内容で週に1回1時間行った。また、その他に週に2回以上の散歩やストレッチを奨励し、1週間に合計3回以上の運動の機会を持つように指導した。被験者は週に1回の集団運動療法に 90%以上参加していた。6ヶ月の運動の継続により、血糖コントロールや総コレステロールに変化は見られなかったが、有意ではないもののHDLコレステロールがやや高くなり、中性脂肪が低くなった。これらは、運動の継続による効果と推測された。

認知機能検査は、6ヶ月の運動療法の継続によって有意な改善は見られなかった。昨年、インスリン抵抗性と視覚的注意力の関連性を指摘したが、今回の6ヶ月の運動療法では、明らかな改善効果は認められなかった。6ヶ月の経過で7人のうち4人に 1kg 以上の体重増加が見られ、食生活のコントロールがうまく行えなかった可能性が考えられた。このためにインスリン抵抗性の改善が得られなかった可能性がある。今後、食生活指導

と体重管理に再度注意を喚起して、運動療法の継続を行い、経時的な血液検査、認知機能検査を行い、その効果を評価してゆく予定である。

E. 結論

6ヶ月間の運動療法で、血糖コントロールは登録時の状態を維持していた。認知機能は、運動療法の開始前と開始6ヶ月後で特に変化は見られなかった。

【研究協力者】

運動指導: 植屋節子、金子ひろみ、植屋摩紀

認知機能検査: 桑畠 愛

F. 健康危険情報

これまでのところ、特に認めない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 三浦久幸、佐竹昭介、藤澤道子、紙谷博子、遠藤英俊 高齢者糖尿病管理のための総合的機能評価 日本臨床 2006. 64(106-111)
2. 三浦久幸、金山由美子、志村ゆず、水野裕、遠藤英俊 認知症の予防・治療 新しい時代への序章 アルツハイマー病の代替療法 音楽療法、回想法、その他 Current Therapy 2006. 24(47-50)
3. 三浦久幸、金山由美子、茂木七香、遠藤英俊 軽症認知症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－ 日本音楽療法学会誌
4. 有園陽子、三浦久幸、遠藤英俊、藤田千絵 高齢者に対するナラティブ・ベイスト・メディスンの実践 —軽度認知機能障害(MCI)と診断された女性の事例を通して考える 臨床心理学 2005. 5(6)(827-837)
5. 藤澤道子、三浦久幸 アルツハイマー病の危険因子と予防の可能性 生活習慣(運動、睡眠、嗜好品等)の観点から Modern Physician 2005.25(9)(1077-1079)
6. 遠藤英俊、三浦久幸、佐竹昭介、小沢律恵、今井真理 特集 臨床に活かす補完・代替医療:高齢者への代替医療 臨床看護 2005.31(302-304)
7. 遠藤英俊、佐竹昭介、梅本充子、金山由美子、三浦久幸 日常診療に活かす老年病ガイドブック4 認知症・うつ・睡眠障害の診療の実際 1. アルツハイマー病 認知症の生活療法と非薬物療法 メジカルビュー社 東京 2005.(87-92)
8. 渡辺智之、福田博美、宮尾克、水野裕、小長谷陽子、柴山漠人、志村ゆず、三浦久幸、遠藤英俊 痴呆性高齢者に対する音楽療法に関するシス

テマティックレビュー　愛知教育大学研究報告　2005.54輯(57-61)

9. 岡村菊夫、鷲見幸彦、遠藤英俊、徳田治彦、志賀幸夫、三浦久幸、野尻佳克「水分を多く摂取することで、脳梗塞や心筋梗塞を予防できるか？」システマティックレビュー　日本老年医学会雑誌　2005. 42(5)(557-563)

10. 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 in residents of long-term health care facilities for the elderly in Japan. Geriatrics and Gerontology International 2005.5(48-52)

2. 学会発表

1. 三浦久幸、金山由美子、茂木七香、牛田知佳、遠藤英俊　軽症認知症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、脳画像への影響について－　第47回日本老年医学会学術集会　2005年6月(15日－)17日　東京

2. 遠藤英俊、三浦久幸、佐竹昭介、水野裕　高齢者虐待防止のための地域システムの構築に関する調査　第47回　日本老年医学会学術集会　2005年6月15日－17日　東京

3. 佐竹昭介、桑畠　愛、三浦久幸、遠藤英俊　高齢Ⅱ型糖尿病患者における高次脳機能に関する研究－視覚性注意力とインスリン抵抗性の関連について－　第16回日本老年医学会東海地方会　2005年8月27日

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

表1:運動療法教室参加の基準

1. 国立長寿医療センターに外来通院している65歳以上のⅡ型糖尿病患者で、認知症のない方。
2. 週に3回以上の定期的な運動習慣のない方。
3. 血糖コントロールが2ヶ月以上8%未満で落ち着いている方。
4. 網膜症がない方、あるいは眼科的治療で落ち着いている方(前増殖性網膜症まで)。
5. 血清クレアチニンが 2.0mg/dL 未満の方
6. 重篤な自律神経失調症がない方。
7. 足に壊疽や潰瘍のない方。
8. 明らかな脳卒中発作の既往がない方。
9. 虚血性心疾患の発作が6ヶ月以内にない方。
10. 筋肉・関節疾患のない方。
11. 抗精神病薬(トランキライザー)服用のない方。
12. 呼吸不全を呈するような呼吸器系疾患のない方。

表2:運動療法前後の検査結果

項　目	登　録　時	6ヵ月後
体　重 (kg)	53.3±7.2	54.4±8.9
HbA1c (%)	6.3±0.6	6.5±0.8
総コレステロール (mg/dL)	187±16	188±19
HDL コレステロール (mg/dL)	60±14	68±16
中性脂肪 (mg/dL)	96±34	83±13
数唱(並べ替え) (10問中の正解数)	8.1±2.1	8.4±1.7
Visual Search (列/2分)	44.6±10.5	48.3±12.3
Dual Task (列/2分)	42.3±9.7	42.0±14.0
Trail Making Test A (秒)	46.7±11.7	44.8±17.1
Trail Making Test B (秒)	133.5±56.8	173.8±114.7
Verbal Fluency (語頭音)	7.0±2.3	9.3±3.2
論理記憶(遅延再生)	11.4±3.7	11.0±4.7

(数値は平均値±標準偏差を示す。)

高齢者の 1.5-Anhydoglucitol (1.5AG)と頸動脈超音波所見との関連
－非糖尿病患者の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）
渡邊健太郎　（日本医科大学老人科助手）
大内基司　（日本医科大学老人科助手）

研究要旨

近年、動脈硬化症進展の危険因子としての食後高血糖の役割が注目されているが、臨床指標としての食後血糖値は、食事内容の影響も大きく評価指標としての安定性に欠ける。血清 1.5 アンヒドログルシトール（1.5-Anhydoglucitol (1.5AG)）は食後のスパイク状の急峻な血糖上昇時に生じる尿糖の影響を反映し、HbA_{1C} 値よりも食後過血糖のより鋭敏な指標とされている。本研究では、非糖尿病患者の血清 1.5AG 値と頸動脈超音波所見との関連を検討し、高齢者における血清 1.5-AG 測定の臨床的意義を明らかにすることを目的とした。高血圧症および高脂血症のいずれかで加療され、かつ HbA_{1C} が 5.8%未満の 60 歳以上の男女合計 61 例を血清 1.5-AG 値により四分位（最も低いカテゴリーから最も高いカテゴリーの順に第１、第２、第３および第４・四分位群）に分け、その頸動脈超音波所見を比較検討した。頸動脈超音波検査の指標は、内膜中膜複合体厚（intima-media thickness; IMT）の最大値（Max-IMT）、プラークスコア（PLQ-S）および血流評価としての pulsatility index（PI の PI 最大値（Max-PI）を用いた。これら指標それぞれを従属変数、年齢、BMI、高血圧症、スタチン製剤の服用、クレアチニン、HbA_{1C} および 1.5-AG を独立変数とした線形回帰分析を行った。その結果、平均 Max-IMT および PLQ-S はいずれも 1.5-AG の 4 分位群間に有意差はなかった。平均 Max-PI は 1.5-AG の低値群より高値群に行くに従い低値となり、第 1・四分位群は第 4・四分位群に比し有意に高値となった。線形回帰分析では、Max-IMT とは年齢および HbA_{1C} が、PLQ-S とは年齢のみが、Max-PI とは HbA_{1C} および 1.5-AG が有意の関連因子であった。以上の結果は、非糖尿病者の食後高血糖が動脈硬化の進展因子であるとともに、1.5-AG 値が動脈硬化進展の予測マーカーとしても有用である可能性を示唆している。

A.　A. 研究目的

近年、動脈硬化症進展の危険因子としての食後高血糖の役割が注目されている[1-6]。しかしながら、食後血糖値は食事摂取後時々刻々と変化し、食事内容の影響も大きく評価指標としての安定性に欠けるという欠点がある。

1.5 アンヒドログルシトール (1.5-Anhydoglucitol (1.5AG)) はグルコースに類似した構造を持つポリオールで、主に食物により供給され、体内に保持される。一部は肝のグリコーゲンから合成される。腎尿細管の 1.5 AG/フルクトース/マンノース共輸送体によりほとんど再吸収され、通常血中濃度は安定しているが、尿糖排泄により再吸収が競合され、血中濃度が低下する[7]。この変化は食後のスパイク状の急峻な血糖上昇時に生じる尿糖の影響も反映するので、血清 1.5-AG 値は長期の血糖コントロールの指標として汎用されている HbA_{1C} 値よりも食後過血糖のより鋭敏な指標となる可能性が明らかにされている[8,9]。

本検討では、非糖尿病患者の血清 1.5AG 値と動脈硬化の指標として確立されている頸動脈超音波所見との関連を検討し、高齢者における血清 1.5-AG 測定の臨床的意義を明らかにする。

B.　研究方式

対象は当科外来で高血圧症および高脂血症のいずれかで加療され、かつ HbA_{1C} が 5.8% 未満の 60 歳以上のハイリスクの高齢非糖尿病男女合計 61 例(男 19 例、女 42 例)である。これら対象を血清 1.5-AG 値により四分位分け、最も低いカテゴリーから最も高いカテゴリーの順に第１、第２、第３および第４・四分位群の 4 群に分類し比較検討した。対象からは肝機能障害、腎機能障害例、空腹時の尿糖陽性例、糖尿病として加療中の患者、胃切除例は除外した。高血圧症は降圧剤を服用中のものとし、高脂血症はスタチンの内服の有無につき記録した。1.5-AG は酵素法、血糖値は静脈血漿でオートアナライザー法、HbA_{1C} は HPLC 法にて測定した。

頸動脈超音波検査は 8mHz プローベを用いて施行した（超音波診断装置 SSA-350A、東芝メディカル社製、東京）。内膜中膜複合体厚（intima-media thickness; IMT）（以下 IMT）計測は B-mode にて総頸動脈分岐部より中枢側で近位壁（near-wall）および遠位壁（far-wall）が同時に測定できる部位を 2 カ所選び、両壁の IMT をそれぞれ測定する方法とした[10]。左右総頸動脈について各々得られた 4 計測点の IMT の平均値を算出し、両者のより大である方を IMT 最大値（以下 Max-IMT）とした。プラークは、IMT 1.1mm 以上の限局的隆起性病変と定義し、その最大厚を測定した。全周性のプラークについては near-wall1 部位および far-wall 部位のそれぞれの最大厚を計測した。この定義に基づき左右の総頸動脈、分岐部、外頸動脈および内頸動脈それぞれのプラークの最大厚を記録した。2 ヵ所以上にまたがるプラークについてはそれぞれの部位での測定値を記録した。以上で得られたプラークの最大厚を全て合計し、プラークスコア（以下 PLQ-S）とした[11,12]。血流評価は pulse doppler 法により左右総頸動脈の pulsatility index（以下 PI）を以下の方法で計測し、左右のより大である方を PI 最大値（以下 Max-PI）とした[13]。PI は IMT 測定部位で血流とドップラービーム最大入射角度が 60 度未満となるように調整、次いで頸動脈中心部にサンプルボリューム計測部位を合わせ、収縮期血流最大値（peak systolic flow velocity; PSV）、拡張期終末血流速（end-diastolic flow velocity; EDV）および平均血流速（time-averaged flow velocity; TAV）を計測し、PI=(PSV−EDV)/TAV で求

めた。頸動脈超音波検査は2名の術者が行い、両者のIMTおよびPI測定値の再現性は相関係数がそれぞれr=0.896 (P<0.001)およびr=0.979 (P<0.001)と良好であった。また同一の対象者についてのIMT、PIの再現性は変動係数がそれぞれ8.0%および5.8%であった。

統計は、平均値の差の検定は一元配置分散分析法、頻度の検定はχ^2検定にて行った。また、Max-IMT、PLQ-SおよびMax-PIをそれぞれ従属変数とし年齢、BMI、高血圧症、スタチン製剤の服用、クレアチニン、HbA_{1C}および1.5-AGを独立変数とした線形回帰分析を行った。平均値はMean±SDにて示した。P値が5%未満を有意差ありとした。統計処理は統計学ソフトSPSS for Windows Ver. 11.0を用いて検討した。

C. 研究結果

Table 1に1.5-AGの四分位で分けた対象の背景因子を示した。年齢、性、BMI、喫煙歴、スタチンの服用率、収縮期血圧、拡張期血圧、血清総コレステロール、HDL－コレステロール、中性脂肪、尿酸、血清クレアチニンおよびHbA_{1C}のそれぞれ平均値または頻度には四群間に差はなかった。高血圧症の合併率は4群間に有意差を認め（P=0.038）、第2・四分位群が低率であった。

平均Max-IMTおよびPLQ-Sはいずれも1.5-AGの4分位群間に有意差はなかった（Fig. 1、Fig. 2）。平均Max-PIは1.5-AGの低値群より高値群に行くに従い低下となり（Fig. 3）、第1・四分位群は第4・四分位群に比し有意に高値であった（P=0.011）。また、Max-IMT、PLQ-SおよびMax-PIそれぞれを従属変数とし、年齢、BMI、高血圧症、スタチン製剤の服用、クレアチニン、HbA_{1C}および1.5-AGを独立変数とした線形回帰分析の解析結果をTable 2からTable4に示した。Max-IMTとは年齢およびHbA_{1C}が有意の関連因子であった（各々P=0.029、P=0.019）。PLQ-Sとは年齢のみが有意の関連因子であった（P=0.034）。Max-PIとはHbA_{1C}および1.5-AGが有意の関連因子であった（各々P=0.013、P=0.016）。

D. 考察

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[1,2]、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[3,4]のみならず、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[5,6]。

加齢とともに一見健康と見られる人でも耐糖能が低下することはよく知られた事実である。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[14,15]。その結果非糖尿病者においても高齢者の食後血糖値は若壮年者よりも高値となる。このような軽度の耐糖能異常者から各種動脈硬化性疾患の発症が高率にみられることは老年者を含んだ多くの疫学調査や我々の老年者での剖検成績からも明らかにされている[16]。さらに、この軽度の耐糖能異常が高率に合併している高血圧症、高脂血症、肥満、高インスリン血症といった因子とは独立した動脈硬化の促進因子であるとする多くの成績がある[17-19]。この点から高齢者においても食後血糖値の把握は臨床上の重要な問題であるが、食事内容、身体活動などの多くの因子の影響を受け時々刻々変化する食後血糖値は、その指標としての安定性に欠けることが問題となる。

血糖コントロールの指標としてのHbA_{1C}、フルクトサミンやグリコアルブミンは食直後の短時間の血糖上昇をとらえる力は弱く、長

時間高血糖が持続して、初めて増加の機序が働く。これに対して、1.5-AG は食後のスパイク状の急峻な血糖上昇時に生じる尿糖の影響を受けるため、これらの糖化のメカニズムを介するグリケーション系の指標よりも食後過血糖に対する変化は迅速で鋭敏である[7]。Yamauchi らは、境界型患者 15 人について 10 年間 GTT で経年観察し、境界型から軽症糖尿病への進展時の食後過血糖の増大を 1.5AG の経時的測定で捉えるこができることを明らかにしている[8]。また、Matsumoto らは[9]、1 ヶ月のボグリボース服用による HbA_{1C} ではとらえることができない程度の食後過血糖の低下を 1.5AG 値の変動が捉えることを明らかにしている。

本結果では 1.5-AG の層別の比較において Max-IMT および PLQ-S とは明らかな関連を認めなかったが、Mean-PI は 1.5AG 値が低値のものほど有意に高値となり、多変量解析においても Mean-PI は 1.5AG 値と有意の関連を認めた。PI はドップラー超音波法にて簡便に測定される血行動態の一指標であり、一般的には測定部位より末梢側の血管抵抗を反映している[20]。この PI は当初腎動脈の動脈硬化指標として用いられていたが、全身の動脈硬化や総頸動脈の IMT との関連が明らかにされている[20-22]。Simons ら[23]は総頸動脈の血管弾性低下が心血管イベント発症の危険因子と有意の相関を示し、心血管イベント発症の指標として有用であることを明らかにしている。また、著者ら[24]も断面調査において PI がハイリスクの高齢者においてアテローム血栓性脳梗塞と有意の関連を有することを観察している。従って、本研究の結果はハイリスク高齢非糖尿病者においての食後過血糖の指標である 1.5-AG 値が動脈硬化進展の指標として有用であることを示唆している。

頸動脈超音波所見の IMT および PLQ-S が心筋梗塞や脳血管疾患の予測因子となることは多くの研究により明らかにされている[25]。これは高齢者においても同様とする報告もある[26]。本研究ではこの両指標ともハイリスク高齢非糖尿病患者においては 1.5-AG との有意の関連を認めなかった。一方、HbA_{1C} は 1.5AG と異なり IMT および PI のいずれとも有意の相関を認め、また PLQ-S とは有意とはならなかったが、HbA_{1C} が高値のものほど高くなる傾向（P=0.088）を認めた。この事実は生活習慣病を有するハイリスクの非糖尿病高齢者においても耐糖能低下が動脈硬化の促進因子となっているとする成績[16]を支持する結果と考えられる。1.5AG 値と IMT および PLQ-S との間に関連が見られなかった要因は不明であるが、これは食後における一過性の過血糖と空腹時血糖値や HbA_{1C} 値で示される持続高血糖との間に動脈硬化進展に及ぼす影響に質的、量的な差異がある可能性も示唆している。Nakatou ら[27]の 2 型糖尿病患者の断面調査では、PI は IMT 同様に脳梗塞の独立した指標であるが、PI と IMT の相関係数は弱く、PI と IMT の両者を組み合わせることにより脳梗塞の検出感度が高くなると報告している。これは IMT と PI の動脈硬化の評価の質的、量的な差異を示唆しているものとも考えられる。さらに、Otsuka ら[28]はラットの一過性高血糖モデルで、持続性高血糖ではなく、静脈内ブドウ糖負荷による一過性の血糖上昇が内皮細胞への単球の接着亢進を引き起こすことを明らかにしている。彼らはこのメカニズムとして、遷延する高血糖に対して生体は抗酸化酵素の発現を増加させるなどして酸化ストレスの軽減を図れるが、正常高血糖から急激に高血糖になるとこのような代償機序が起きなくなるのではないかと推論している。Quagliaro ら[29]も、血管内皮細胞を高グルコース状態で培養するよりも、高グル

コースと低グルコース状態と周期的に変える培養条件のほうが酸化ストレスの増加やPKC の活性化度が高いことを観察している。いずれにしても、上述した諸問題を解決するためには、今後多数例での前向きの観察研究による検討が必要と考えられる。

結論

ハイリスクの高齢非糖尿病患者の 1.5-AG 値は頸動脈超音波所見による動脈硬化の指標と有意の関連を認めた。この事実は非糖尿病者の食後高血糖が動脈硬化の進展因子であるとともに、1.5-AG 値が動脈硬化進展の予測マーカーとしても有用である可能性を示している。

引用文献

1) 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.
2) Monnier L. Is postprandial glucose a neglected cardiovascular risk factor in type 2 diabetes ? Europ J Clin Invest 2000; 30(Supple 2): 3-11.
3) 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.
4) 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.
5) Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schulze J, Schwanebeck U, Schmechel H 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.
6) Sievers ML, Bennett PH, Nelson RG. Effect of glycemia on mortality in Pima Indians with type 2 diabetes. Diabetes 1999; 48: 896-902.
7) 山内俊一：1,5-アンヒドログルシトール（1,5AG）．日本臨床 2002; 60（臨時増刊号）：410-414.
8) Yamanouchi T, Inoue T, Ogata E, Kashiwabara A, Ogata N, Sekino N et al. Post-load glucose measurements in oral glucose tolerance tests correlate well with 1,5-anhydrogucitol, an indicator of overall glycaemic state, in subjects with impaired glucose tolerance. Clin Sci 2001; 101: 227-233.
9) Matsumoto K, Yamaguchi Y, Yano M, Akazawa S, Miyake S, Tominaga Y, et al. Effects of voglibose on glycemic excursions, insulin secretion, and insulin sensitivity in non-insulin-treated NIDDM patients. Diabetes Care 1998 ; 21 : 256-260.
10) O'Leary DH, Polak JF, Wolfson SK Jr., Bond MG, Bommer W, Sheth S et al. On behalf of the CHS Collaborative Reaseach Group. Use of sonography to evaluate carotid atherosclerosis in the elderly, the cardiovascular Health Study. Stroke 1991 ; 22 : 1155-1163.
11) Handa N, Matsumoto M, Maeda H, Hougaku H, Kamada T, for the OSACA Study Group. Ischemic stroke events and carotid atherosclerosis, results of the Osaka Follow-up Study for ultrasonographic assessment of carotid atherosclerosis (the OSACA Study). Stroke 1995 ; 26 : 1781-1786.
12) Nagai Y, Kitagawa K, Yamagami H, Kondo K, Hougaku H, Hori H et al. Carotid artery intima-media thickness and plaque score for the risk assessment of stroke subtypes. Ultrasound in Medicine and Biology 2002 ; 10 : 1239-1243.
13) Ishimura E, Nishizawa Y, Kawagishi T, Okuno Y, Kogawa K, Fukumoto S et al. Internal hemodynamic abnormalities in diabetic nephropathy measured by duplex Doppler sonography. Kidney Int 1997 ; 51 : 1920-1927.
14) Davidson MB. 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.

15) 井藤英喜：老年者糖尿病の診断. Geriatric Medicine 1990; 28: 7-12.
16) 大庭建三、中野博司、岡崎恭次：高齢者における耐糖能異常（境界型）. 日本臨床 1996; 54: 2773-2778.
17) Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, Jarrett RJ, Keen H. Mortality from coronary heart disease and stroke in relation to degree of glycaemia: the Whitehall Study. Br Med J 1983; 287: 867-870.
18) Donahue RP, Abbott RD, Reed DM, Yano K. Postchallenge glucose concentration and coronary heart disease in men of Japanese ancestry. Honolulu Heart Program. Diabetes 1987; 36: 689-692.
19) Kagan A, Popper JS, Rhoads GG. Factors related to stroke incidence in Hawaii Japanese men. The Honolulu Heart Study. Stroke 1980; 11: 14-21.
20) Frauchiger B, Block A, Eichlisberger R, Landmann J, Thiel G, Mihatsch MJ et al: The value of different resistance parameters in distinguishing biopsy-proved dysfunction of renal allografts. Nephrol Dial Transplant 1995; 10: 527-532.
21) Okura T, Watanabe S, Miyoshi K, Fukuoka T, Higaki J. Intrarenal and carotid hemodynamics in patients with essential hypertension. Am J Hypertens 2004: 17: 240-244.
22) Frauchiger B, Schmid HP, Roedel C, Moosmann P, Staub D. Duplex sonographic registration of age and diabetes-related loss of renal vasodialatory response to nitroglycerine. Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 827-832.
23) Simons PCG, Algra A, Bots ML, Grobbee D, van der Graaf Y, for the SMART Study Group. Common carotid intima-media thickness and arterial stiffness: indicators of cardiovascular risk in high-risk patients: the SMART Study (Second Manifestations of ARTerial disease). Circulation 1999; 100: 951-957.
24) Watanabe K, Suzuki T, Nakano H, Oba K. The usefulness of carotid parameters measured by ultrasonography as a marker of atherothrombotic infarction and lacunar infarction in high risk elderly people. Geriatric and Gerontology International (in press).
25) 小園亮次、大島哲也：早期診断に有用な検査とその利用法；循環器疾患. 日内会誌 2005; 94: 2502-2507.
26) O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio T, 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.
27) Nakatou T, Nakata K, Nakamura A, Itoshima T. Carotid haemodynamic parameters as risk factors for cerebral infarction in Type 2 diabetic patients. Diabet Med 2004; 21: 223-229.
28) Otsuka A, Azuma K, Iesaki T, Sato F, Hirose T, Shimizu T et al. Temporary hyperglycaemia provokes monocyte adhesion to endothelial cells in rat thoracic aorta. Diabetologia 2005; 48: 2667-2674.
29) Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Martinelli L, Motz E, Ceriello A. Intermittent high glucose enhances apotosis related to oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells: the role of protein kinase c and NAD(P)H-oxidase activation. Diabetes 2003; 52: 2795-2804.

E. 研究発表

1. 論文発表

1) Magata U, Oba K, Inuzuka Y, Nakano H. Aging per se does not influence postprandial glucose levels in type 2 diabetes. Geriatrics and Gerontology International 2005; 5: 146-151.
2) 大庭建三、中野博司：糖尿病　診断と治療—最近の進歩—；治療—最近の動向—非インシュリン療法、Cefiro 2005; 2: 44-49.
3) 中野博司、山下直子、大庭建三：慢性疾患患者の生活指導と高齢者総合的機能評価. Geriatr Med 2005; 43: 577-581.
4) 鈴木達也、猪狩吉雅、大庭建三：糖尿病性細小血管症—基礎・臨床のアップデート—、各論　Ⅱ.糖尿病性腎症　検査マーカーとその意義. N－アセチル—β—D—グルコサミニダーゼ（NAG）.日本臨床 2005; 63（増刊号６）：352-357.

5) 大庭建三：高齢者糖尿病の治療．日老医誌 2005; 42：512-515.
6) 渡邊健太郎、鈴木達也、中野博司、大庭建三:ハイリスク高齢者におけるアテローム血栓性脳梗塞およびラクナ梗塞と頸動脈超音波所見との関連―．日老医誌 2005; 42: 684-690.
7) 山下直子、犬塚有紀、野呂瀬準、吉松寛臣、山田宰弘、鈴木達也、中野博司、大庭建三：糖尿病患者の血糖値の変動に関する検討―年代別・治療法別の検討―. Geriat Med 2005; 43: 979-985.
8) Oba K, Suzuki K, Ouchi M, Matsumura N, Suzuki T, Nakano H. Repeated episodes of paralytic ileus in an elderly diabetic patients treated with voglibose. J Am Geriatr Soc 2006; 54: 182-183.
9) 猪狩吉雅、中野博司、大庭建三：我が国における高齢者糖尿病の疫学．日本臨床 2006; 64:12-18
10) Watanabe K, Suzuki T, Nakano H, Oba K. The usefulness of carotid parameters measured by ultrasonography as a marker of atherothrombotic infarction and lacunar infarction in high risk elderly people. Geriatrics and Gerontology International (in press).

2．学会発表

1) 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型糖尿病患者のコレスチミドによる血糖コントロールの経年観察―Responder、Non-Responder についての検討．第 102 回日本内科学会講演会．2005,4.
2) 渡邊健太郎、大内基司、斉藤好史、吉松寛臣、野呂瀬準、関水憲一、安岡比呂子、鈴木達也、中野博司、大庭建三：高齢者糖尿病性腎症と頸動脈超音波指標の関連―断面調査による検討―. 第 102 回日本内科学会講演会．2005,4.
3) 松村典昭、猪狩吉雅、渡邊健太郎、犬塚有紀、潤潟由美子、山下直子、増谷祐人、鈴木達也、中野博司、大庭建三：ウエーブレット解析を用いた自律神経機能と年齢および糖尿病性最小血管症との関係．第 102 回日本内科学会講演会．2005,4.
4) 渡邊健太郎、大内基司、山本祐子、野呂瀬準、山田宰弘、吉松寛臣、斉藤好史、山下直子、鈴木達也、中野博司、大庭建三：高齢者２型糖尿病の頸動脈超音波指標が糖尿病性腎症の予測因子となるか. 第 48 回日本糖尿病学会年次学術集会、2005.5.
5) 鈴木達也、二見章子、鈴木一成、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、大庭建三：２型糖尿病患者のコレスチミドによる血糖コントロールの経年観察. 第 48 回日本糖尿病学会年次学術集会、2005.5.
6)大庭建三：教育講演；高齢者糖尿病の治療．第 47 回日本老年医学会学術集会、2005.6.
7)犬塚有紀、中谷千瑞子、大内基司、斉藤好史、山下直子、渡邊健太郎、潤潟由美子、鈴木達也、中野博司、大庭建三：高齢糖尿病患者におけるグリクラジドとグリベンクラミドの血糖コントロールに対する安全性の比較検討―. 第 47 回日本老年医学会学術集会、2005.6.
8)渡邊健太郎、野呂瀬準、吉松寛臣、関水憲一、鈴木一成、大内基司、斉藤好史、鈴木達也、中野博司、大庭建三：大血管症の指標が高齢者糖尿病性網膜症の予測因子となるか―断面調査による検討―. 第 47 回日本老年医学会学術集会、2005.6.
9)松村典昭、二見章子、増谷祐人、山下直子、渡邊健太郎、猪狩吉雅、犬塚有紀、鈴木達也、中野博司、大庭建三：ウエーブレット解析を用いた自律神経機能と年齢および糖尿病性最小血管症との関係. 第 47 回日本老年医学会学術集会、2005.6.
10)山本祐子、猪狩吉雅、吉松寛臣、松村典昭、鈴木達也、中野博司、大庭建三：高齢者における超音波による残尿量測定の臨床的有

用性に関する検討；糖尿病合併症の面からの検討. 第 42 回日本老年医学会関東甲信越地方会、2005.10.

11)森下千瑞子、松村典昭、安岡比呂子、鈴木一成、山下直子、猪狩吉雅、渡邉健太郎、犬塚有紀、鈴木達也、中野博司、大庭建三：ウエーブレット解析の高齢者における有用性の検討（第２報）；糖尿病性細小血管症の影響. 第 42 回日本臨床生理学会総会、2005,10.

12)大内基司、山本祐子、猪狩吉雅、吉松寛臣、安岡比呂子、関水憲一、須田章子、松村典昭、鈴木達也、中野博司、大庭建三：超音波による残尿量測定の高齢者における臨床的有用性；糖尿病合併症の面からの検討. 第 42 回日本臨床生理学会総会、2005,10.

13)安岡比呂子、渡邉健太郎、吉松寛臣、関水憲一、須田章子、斉藤好史、松村典昭、犬塚有紀、鈴木達也、中野博司、大庭建三：糖尿病性網膜症と動脈硬化の超音波所見との関連性. 第 42 回日本臨床生理学会総会、2005,10.

13)伊藤　民、鈴木達也、中野博司, 大庭建三：Insulin と glimepiride の併用療法が著効した、慢性膵炎合併２型糖尿病の１例. 第 534 回日本内科学会関東地方会、2006.3.

F.　知的所有権の取得状況

なし

Table 1. 対象の背景因子

Characteristics	All (n=61)	Quartile 1st (n=16)	2nd (n=15)	3rd (n=15)	4th (n=15)	P-Value
1,5AG (μg/ml)	29.6 ± 17.8	9.8 ± 3.0	15.6 ± 1.2	20.2 ± 2.2	25.8 ± 1.6	<0.001
Age (years)	72.7 ± 7.2	74.4± 7.8	72.9 ± 8.0	73.3 ± 7.6	70.1 ± 4.8	0.403
Gender (male)	19 (31.1)	5 (33.3)	4 (26.7)	3 (20.0)	7 (43.8)	0.526
Body mass index (kg/m^2)	24.1 ± 4.8	24.4 ± 3.9	22.7 ± 4.8	24.5 ± 6.9	24.6 ± 3.3	0.762
Smoking habit						
None	30 (63.8)	3 (25.0)	10 (90.9)	8 (72.1)	9 (69.2)	0.054
Recent	11 (23.4)	6 (50.0)	1 (9.1)	2 (18.2)	2 (15.4)	
Current	6 (12.8)	3 (25.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	2 (15.4)	
Hypertension	43 (70.5)	11 (73.3)	7 (46.7)	10 (66.7)	15 (93.8)	0.038
Receiving statins	26 (42.6)	6 (23.1)	8 (30.8)	5 (19.2)	7 (26.9)	0.681
Systolic BP (mmHg)	133.2 ± 15.2	134.1 ± 11.4	136.4 ± 21.9	131.7 ± 16.1	130.7 ± 9.6	0.745
Diastolic BP (mmHg)	79.8 ± 6.7	79.7 ± 7.3	78.0 ± 6.8	79.2 ± 5.9	82.1 ± 6.5	0.390
Total-Chol (mg/dl)	208.8 ± 28.9	205.0 ± 16.1	208.3 ± 26.8	218.8 ± 39.9	203.2 ± 29.0	0.461
HDL-Chol (mg/dl)	60.6 ± 15.8	57.1 ± 16.7	61.2 ± 10.7	65.2 ± 19.7	58.7 ± 15.2	0.533
Triglyceride (mg/dl)	127.3 ± 55.6	134.8 ± 58.1	136.1 ± 54.8	113.3 ± 60.9	124.5 ± 50.6	0.659
UA (mg/dl)	5.58 ± 1.59	5.82 ± 2.09	4.95 ± 1.17	5.34 ± 1.60	6.17 ± 1.10	0.157
Creatinine (mg/dl)	0.84 ± 0.16	0.83 ± 0.17	0.78 ± 0.17	0.85 ± 0.14	0.91 ± 0.16	0.251
HbA1c (%)	5.23 ± 0.30	5.24 ± 0.32	5.29 ± 0.36	5.21 ± 0.24	5.18 ± 0.28	0.595

Mean±SD, n (%)

Table 2. 線形回帰分析

Dependent variables; Mean-IMT

Indicators	β Co-efficient	t-value	95%CI	P-Value
Age	0.373	2.276	0.001 ― 0.016	0.029
BMI	-0.114	-0.765	-0.013 ― 0.006	0.449
Hypertension	0.136	0.911	-0.055 ― 0.146	0.368
Receiving statins	-0.063	-0.418	-0.110 ― 0.073	0.679
Creatinine	-0.125	-0.696	-0.439 ― 0.214	0.491
HbA1c	0.362	2.440	0.034 ― 0.360	0.019
1,5AG	0.116	0.717	-0.05 ― 0.010	0.478

Table 3. 線形回帰分析(PLQ-S)

Dependent variables; PLQ-S

Indicators	β Co-efficient	t-value	95%CI	P-Value
Age	0.347	2.206	0.023 ― 0.538	0.034
BMI	0.098	0.680	-0.223 ― 0.448	0.501
Hypertension	0.126	0.880	-1.987 ― 5.040	0.385
Receiving statins	-0.174	-1.209	-5.111 ― 1.289	0.234
Creatinine	0.001	0.005	-11.402 ― 11.459	0.996
HbA1c	0.249	1.750	-0.776 ― 10.651	0.088
1,5AG	-0.161	-1.032	-0.409 ― 0.133	0.309

Table 4. 線形回帰分析(Mean-PI)

Dependent variables; Mean-PI

Indicators	β Co-efficient	t-value	95%CI	P-Value
Age	0.241	1.705	-0.002 — 0.025	0.096
BMI	-0.164	-1.273	-0.029 — 0.007	0.211
Hypertension	0.133	0.878	-0.106 — 0.268	0.385
Receiving statins	-0.259	-1.998	-0.338 — 0.002	0.053
Creatinine	0.027	0.175	-0.555 — 0.660	0.862
HbA1c	0.332	2.598	0.066 — 0.693	0.013
1,5AG	-0.353	-2.522	-0.032 — -0.004	0.016