

lysyl-proline inhibits DNA synthesis in human mesangial cells via up-regulation of cell cycle modulators. *Biochem Biophys Res Commun* 342:758-765, 2006

9. Tao Y, Maegawa H, Ugi S, Ikeda K, Nagai Y, Egawa K, Nakamura T, Tsukada S, Nishio Y, Maeda S, Kashiwagi A. The transcription factor AP-2beta causes cell enlargement and insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. *Endocrinology* 147:1685-1696, 2006

10. Sakaguchi M, Isono M, Isshiki K, Sugimoto T, Koya D, Kashiwagi A. Inhibition of mTOR signaling with rapamycin attenuates renal hypertrophy in the early diabetic mice. *Biochem Biophys Res Commun* 340:296-301, 2006

12. Tsukada S, Tanaka Y, Maegawa H, Kashiwagi A, Kawamori R, Maeda S. Intronic polymorphisms within TFAP2B regulate transcriptional activity and affect adipocytokine gene expression in differentiated adipocytes. *Mol Endocrinol* 20:1104-1111, 2006

13. Yamasaki Y, Katakami N, Sakamoto K, Kaneto H, Matsuhisa M, Sato H, Hori M, Haneda M, Kashiwagi A, Tanaka Y, Kawamori R, Kuno S. Combination of multiple genetic risk factors is synergistically associated with carotid atherosclerosis in Japanese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 29:2445-2451, 2006

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）  
高齢者糖尿病に対する総合診療体制確立のための総合的研究  
—無作為化試験 J-E D I Tを中心に—  
分担研究報告書

## 日本の2型糖尿病患者における大血管合併症の 発症率とリスクファクターに関する研究

お茶の水女子大学<sup>1</sup> 筑波大学<sup>2</sup> 国立がんセンター<sup>3</sup> 東京大学<sup>4</sup>

曾根博仁<sup>1,2</sup> 田中佐智子<sup>3,4</sup> 大橋靖雄<sup>4</sup> 山田信博<sup>2</sup>

**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)」の姉妹研究であるJapan Diabetes Complications Study (JDCS) は、中壮年の日本人2型糖尿病患者を対象にした大規模臨床研究である。このJDCSの前向きデータを用い、大血管合併症のうち特に冠動脈疾患（狭心症と心筋梗塞）と脳卒中（脳梗塞と脳出血）とについて、発症率やリスクファクターを解析した。今回解析対象とされた9年次の1000人年あたり発症率は、冠動脈疾患で9.6、脳卒中で7.6であった。この日本人一般人口とは逆の、冠動脈疾患の方が脳卒中より多い傾向が、今回さらに強まった。上位のリスクファクターとしては、冠動脈疾患ではLDLコレステロール、トリグリセリド、HbA<sub>1c</sub>、血清インスリン（Cペプチド）、脳卒中では血圧であった。日本人2型糖尿病患者の大血管合併症予防のためには、今後本研究のデータベースをさらに細かく検討していく必要がある。

## A. 研究目的

糖尿病の大血管合併症は、糖尿病患者の生命予後に直結する重篤な合併症である。大血管合併症は糖尿病に特有の合併症ではないが、糖尿病患者はそうでない者と比較して心血管疾患の発症率が数倍以上高く、さらに発症後の予後も不良であることが知られている。

欧米においては近年、糖尿病大血管合併症に関する多くの大規模臨床介入試験やメタアナリシスが行われ、少なくとも欧米人患者における臨床エビデンスはかなり充実してきたと言える。しかしこれらの研究の対象者には、東アジア人患者はあまり含まれていない。さらに日本を含む東アジア人は、欧米人と比較して心血管疾患の発症率が低いことが知られているが、東アジア人2型糖尿病患者における発症率やリスクファクターなどのデータは十分でない。日本人糖尿病患者の病態的特徴に即した診療を行い、その予後を改善するためにも、日本人糖尿病患者のエビデンスを充実させる必要がある。

本研究では日本人2型糖尿病患者の大血管合併症について、冠動脈疾患（狭心症と心筋梗塞）と脳卒中（脳梗塞と脳出血）の

発症をエンドポイントとし、その発症率やリスクファクターを経時的に解析している。また生活習慣改善を中心とした強化治療介入の効果も検討している。今回もこれらのイベントを集計して中間解析を実施した。

## B. 研究方法

開始時から平成18年3月31日までに大血管症エンドポイント（冠動脈疾患及び脳卒中）に至った患者について、例年通り3名（山崎義光、笈田耕治、山田信博）の判定委員が独立して、エンドポイント基準（詳細は平成7年度報告書参照）を満たしているかどうかの認定作業を行った。さらにそれらの患者の登録時データを用いて、既知の危険因子に関して多変量解析を含む統計的解析を実施した。

## C. 研究結果と考察

1000人年あたり発症率は、冠動脈疾患で9.6、脳卒中で7.6といずれも昨年と同程度であった。本研究の糖尿病コホートでは、わが国の一般住民とは異なり、冠動脈疾患が脳卒中より多いという特徴がみられてきたが、両者の発症率の差は今回さらに拡

大し、冠動脈疾患の優位性が明らかになってきた(表1)。これらの大血管合併症のリスクファクターをロジスティック重回帰分析で解析したものを表2にまとめた。冠動脈疾患の発症にはLDLコレステロール、トリグリセリド、HbA<sub>1c</sub>、Cペプチドが、また脳卒中においては収縮期血圧が上位にみられた。

#### D. 考察

JDCS登録患者は心血管疾患既往のない2型糖尿病患者であることから、発症率とリスクファクターを検討することが可能である。本研究では以前より、冠動脈疾患の頻度が脳卒中の頻度を上回っている。本年度はこの差がさらに広がった。これは、従来の日本の特徴であった脳卒中優位型から、欧米型の冠動脈疾患優位型への疾病構造の変化が、2型糖尿病患者では非糖尿病患者に先駆けて進んでいることを示している可能性がある。JDCSとJ-E-D-I-Tとは、共通のフォーマットでデータが収集されていることから、高齢患者と中壮年患者との比較なども含めたさらに深化した検討が期待できる。

#### E. 結論

日本の2型糖尿病患者を対象とした10年間の前向き追跡調査により、冠動脈疾患と脳卒中の発症率とリスクファクターを解析した。日本人においても2型糖尿病患者においては、従来の日本型の動脈硬化疾病構造とは異なり、冠動脈疾患が脳卒中と同程度以上に発症しやすく、いかにこれを早期に発見し対策を立てるかが重要である。

#### F. 健康危険情報

該当事項なし

#### G. 研究発表

- (1) Sone H, Mizuno S, Yoshimura Y, Yamazaki Y, Katayama S, Saito Y, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Japan Diabetes Complications Study (JDCS) 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* 28: 1463-1471, 2005.
- (2) Sone H, Tanaka S, Ishibashi S, Yamasaki Y, Oikawa S, Ito H, Saito Y, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Japan Diabetes Complications Study (JDCS) Group. The new worldwide definition of metabolic syndrome is not a better diagnostic predictor of cardiovascular disease in Japanese diabetic patients than the existing definitions. Additional analysis from the Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 29:

145-147, 2006

(3) Sone H, Kawai K, Takagi H, Yamada N, Kobayashi M. Outcome of one-year of specialist care of patients with type 2 diabetes: a multi-center prospective survey (JDDM 2). *Intern Med* 45:589-97, 2006

(4) Sone H, Tanaka S, Ohashi Y, Yamada N. Cut Points of Waist Circumference. *Diabetes Care* 29: 1189, 2006.

(5) Saito K, Sone H, Kawai K, Tanaka S, Kodama S, Shu M, Suzuki Emiko, Kondo K, Yamamoto S, Shimano H, Ohashi Y, Yamada N. Risk imparted by various parameters of smoking in Japanese men with type 2 diabetes on their development of microalbuminuria: Analysis from the Tsukuba Kawai Diabetes Registry. *Diabetes Care*, *in press*

表1 JDCS 9年次中間報告における大血管合併症の1000人年あたりの発症率

	冠動脈心疾患	脳卒中
JDCS 9年次	9.6	7.6
一般住民		
(久山町研究第3集団*)	男 3.5/女 1.8	男 5.3/女 3.9
UKPDS		
(対照群/強化治療群)	17.4/14.7	5.0/5.6

(\*IGT/DMが約30%含まれる)

表2 JDCS 9年次中間報告における大血管合併症の年齢性別調整リスクファクター(COX 回帰分析, 変数減少法,  $p < 0.05$ ,  $p < 0.10$ )

大血管合併症全体  
 性別(0.012)、罹病期間(0.039)、HbA1c(0.003)、SBP(0.066)、ウエスト・ヒップ比(0.094)、TG(0.026)、LDLコレステロール(0.058)

冠動脈疾患  
 性別(0.172)、HbA1c(0.070)、TG(0.001)、LDL(0.001)、CPR(0.063)、インスリン(0.058)、喫煙(0.094)

脳卒中  
 性別(0.172)、SBP(0.056)

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合 研究事業）  
研究報告書

高齢者糖尿病におけるメタボリックシンドロームに関する研究（2）

分担研究者 横野浩一・櫻井 孝 神戸大学大学院医学系研究科老年内科学

研究要旨：高齢者糖尿病におけるメタボリックシンドローム (MetS) の臨床的な意義については、議論の多いところである。昨年度の研究で、私たちは高齢者糖尿病におけるMetSの頻度について報告した。本年は、J-EDITに登録された814名高齢者糖尿病におけるMetSにおいて、腹囲、W/H比、BMIの年齢別変化、HbA1c別のMetS頻度、およびMetSにおける心血管障害、脳血管障害の既往、腎症、末梢神経障害、網膜症、およびBarthel index、老研式活動能力指標、MMSに及ぼす、性別、年齢、高血圧、HbA1c、脂質代謝異常、腹部肥満、喫煙、飲酒の関与について解析した。その結果、腹囲、W/H比、BMIは、男性では加齢と共に増加したが、女性では80歳以上群では低下した。日本内科学会およびIDF基準でのMetSでは、HbA1c値が7.0-7.4%群で男女とも最も高率であった。MetS群の心血管障害の既往には、高血圧が関連した。末梢神経障害に対しては年齢が関与したが、腎症、網膜症には明確な関連が見られなかった。MetS群では、Barthel index、老研式活動能力指標に対してそれぞれ、女性であること、また年齢・HbA1cが関連した。MMSには、高血圧との関連が示された。高齢者糖尿病において、MetSは高頻度に見られるが、女性においては80歳以降で肥満は軽度であった。年齢・性別を分けたMetSの解析が必要と考えられた。日本内科学会およびIDF基準でのMetSでは、HbA1c値が7.0-7.4%群で男女とも最も高率であり、HbA1c値は老研式活動能力指標とのみ関連を示した。本邦における高齢者糖尿病のMetSの診断、また臨床的な意義について、さらなる検討が必要である。

A. 研究目的

メタボリックシンドローム (MetS) は高血圧や糖尿病などの生活習慣病が集積した医学的な疾患概念である。高齢者で自立障害の原病をたどると、そのほとんどが肥満、高血圧、糖尿病、高脂血症、脳血管障害、心疾患などの生活習慣に基づいている。高齢者の自立障害を予防し、要介護状態に至るプロセスを抑制するためには、中高年期からのMetSの十分な管理が肝要となる。

本来、MetSは腹部肥満を基盤として、高血圧、耐糖能障害などの疾患が重積するため、動脈硬化性病変が加速すること、また、糖尿病の発症頻度が増加することが、その臨床的な意義と考えられる。高齢者糖尿病におけるMetSの臨床的な意義

については、現在議論の残るところである。即ち、高齢者ではすでに加齢が強いリスクがあること、また糖尿病は単独でも十分に重い危険因子であり、敢えてその他のリスクの合併を1つの疾患概念としてまとめることの意義を問うものである。しかし一方で糖尿病でも、MetSのその他のリスクが併存することで、血管合併症が強まることを示した報告もあり、高齢者糖尿病のMetSの意義については更なる検討が必要である。

昨年度の研究で、私たちは高齢者糖尿病におけるMetSの概要について解析した。その結果、①男性の約50%、女性の約20%程度にMetSを認めた。年齢別有病率では男女とも、76-80歳に最も多くMetSが認められた。②各基準においてMetS群では、

大血管、細小血管合併症が増加した。③ 認知機能では有意差を認めなかった。④ 女性ではMetS群において鬱傾向、i-ADL(老研式活動能力指標)の低下傾向が示された。  
そこで本年度の解析では、高齢者糖尿病におけるMetSについてさらに詳細な検討を行った。

## B. 研究方法

### a. 対象

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初年度登録された1173名中、データの固定された814名。

b. MetSの診断基準として、WHO, NCEP-ATP III, 日本内科学会、IDFおよびAHA/NHLBI診断基準の基準を用いた。

### c. 解析内容

- ① 高齢者糖尿病における腹囲、W/H比、BMIの年齢別変化、
- ② HbA1c別のMetS頻度
- ③ MetS群、非MetS群において、心血管障害の既往、脳血管障害の既往、糖尿病性腎症(2期以上)、末梢神経障害(stage 2以上)、網膜症の有無(stage 1以上)、およびBarthel index(満点でないものを異常ありとする)、老研式活動能力指標(満点でないものを異常ありとする)、MMSの成績(満点でないものを異常ありとする)に及ぼす、性別、年齢、高血圧、HbA1c、脂質代謝異常、腹部肥満、喫煙(現在の喫煙)、飲酒(現在の飲酒)の寄与について多重ロジスティック解析を行い、Odds比を求めた。

### (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、個人情報非特定化して、情報の保護に特に留意する。

## C. 研究結果

- ① 高齢者糖尿病における腹囲、W/H比、BMIの年齢別変化、HbA1c別のMetS頻度：65-69歳、70-74歳、75-79歳、80歳以上の患者群で性別に検討した。腹囲、W/H比、BMIは、男性では加齢と伴に増加したが、女性では79歳までは加齢と伴に増加したが、80歳以上群ではいずれの指標も、最も低値を示した。
- ② HbA1c値から7.0-7.4%群、7.5-7.9%群、8.0-8.4%群、8.5-9.0%群、9.0%以上群に分け性別のMetS頻度を調べた。WHOの基準によるMetSは男性約65%・女性で75%、NCEP-ATP III基準のMetSは男性約65%・女性で約55%、AHA/NHLBI診断基準のMetSでは、男性約55%・女性約80%であり、いずれのHbA1c群でも差が見られなかった。一方、日本内科学会およびIDF基準でのMetSでは、男性約55%・女性20%であり、HbA1c値が7.0-7.4%群で男女とも高率であった。
- ③ 心血管障害の既往に対して、すべての診断基準のMetS群で年齢(OR 1.05)、高血圧(OR 2.51-2.86)が関連していた。非MetS群では年齢(OR 1.05-1.12)、脂質異常(OR 2.5-3.4)で有意に関連していた。しかしHbA1c値は両群で関与がなかった。



脳血管障害の既往に対しては、いずれの群でも強い関連を認めなかった。

糖尿病性腎症に対して、MetS群はいずれの因子とも強い関連を示さなかったが、非MetS群において高血圧（OR 2.08-2.96）、腹部肥満（OR 2.08-3.84）の関連を示した。

末梢神経障害に対しては、日本内科学会、IDFのMetS群で年齢（OR 1.09）、WHO、NCEP-ATP III およびAHA/NHLBIのMetS群で腹部肥満（OR 1.58-1.82）との関連を認めた。一方、非MetS群では喫煙（OR 2.1-2.7）との関連を示した。

網膜症の有無については、MetS群で特に関連した因子を認めなかった。

Barthel indexに対して、日本内科学会、IDFのMetS群で女性（OR 2.41-2.45）が関連した。老研式活動能力指標に対しては、全ての診断基準のMetS群で年齢（OR 1.05）と相関した。またNCEP-ATP IIIを除く診断基準のMetS群で、HbA1c（OR 1.25-1.38）と関連した。

MMSの成績は、すべてのMetS群、非MetS群で年齢（OR 1.01-1.12）と関連し、WHO基準以外のMetS群で高血圧（OR 1.8-2.2）と関連を示した。

#### D. 考察

本年度の解析により、高齢者糖尿病でのMetSについて以下が明らかとなった。

- ① 男性では加齢とともに肥満は増悪するが、女性では80歳を境にむしろ低下した。
- ② HbA1c値別にMetS頻度を調べると、WHO、NCEP-ATP III、AHA/NHLBI診断基準のMetSではいずれのHbA1c群でも差が見られなかった。一方、日本内科学会お

よびIDF基準でのMetSでは、HbA1c値が7.0-7.4%群で男女とも最も高率であった。

- ③ MetS群、非MetS群において、心血管障害の既往、脳血管障害の既往、糖尿病性腎症、末梢神経障害、網膜症の有無、およびBarthel index、老研式活動能力指標、MMSに及ぼす、性別、年齢、高血圧、HbA1c、脂質代謝異常、腹部肥満、喫煙、飲酒の寄与について調べたところ、MetS群の心血管病の既往には、高血圧の関連が見られたが、HbA1c値の関与はみられなかった。脳血管障害の既往に対しては、いずれの群でも関連を認めなかった。心血管障害には糖尿病の重症度よりも血圧の関与が大きいことを示唆した。
- ④ 糖尿病性腎症に対して、MetS群はいずれの因子とも強い関連を示さなかったが、末梢神経障害に対しては、日本内科学会、IDFのMetS群で年齢、WHO、NCEP-ATP III およびAHA/NHLBIのMetS群で腹部肥満との関連を認めた。網膜症の有無については、特に関連した因子を認めなかった。末梢神経障害においては、腹部肥満・インスリン抵抗性を基盤とした血管内皮機能、および代謝障害が関連する可能性が想定された。
- ⑤ 日本内科学会、IDFのMetS群では、Barthel index、老研式活動能力指標に対してそれぞれ、女性であること、また年齢・HbA1cが関連した。これまで高齢者のADL低下に女性がリスクであることが報告されており、これに合致した結果である。また血糖管理の重要性が示唆された。

- ⑥ MMSの成績は、MetS群で高血圧と関連を示され、脳血管病変とあわせ更なる解析が必要と考えられた。

#### E. 結論

高齢者糖尿病において、MetSは高頻度に見られるが、女性においては80歳以降で肥満は低値であった。前期高齢者・後期高齢者および性別を分けたMetSの解析が必要と思われた。また日本内科学会およびIDF基準でのMetSでは、HbA1c値が7.0-7.4%群で男女とも最も高率であり、HbA1c値は老研式活動能力指標とのみ関連を示した。本邦における高齢者糖尿病のMetSの診断、また臨床的な意義について、さらに解析を進める必要がある。

F. 健康危惧情報 特にありません。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Kidoguchi K, Tamaki M, Takashi M, Koyama J, Kondoh T, Kohmura E, Sakurai T, Yokono K, and Umetani K; In Vivo X-ray Angiography in the Mouse Brain using Synchrotron Radiation. *Stroke* 37:1856-61. 2006

Morishita A, Kondoh T, Sakurai T, Ikeda T, Bhattacharjee AK, Nakajima S, Kohmura E, Yokono K and Umetani K; Quantification of distension in rat cerebral perforating arteries. *Neuroreport* 17: 1549-1553, 2006

Sakurai T, Kuranaga M, Akisaki T, Takata T, Endo H, Yokono K; Differential profiles of mini-mental state examination of diabetic elderly

with early Alzheimer disease. *J Am Geriatr Soc.*, in press

櫻井 孝; 糖尿病における皮質下血管病変と脳穿通枝動脈の機能障害について 糖尿病合併症 20: 75-79, 2006

明寄太一、櫻井 孝、横野浩一; メタボリック症候群の分子機構—インスリン抵抗性— 腎と透析 60: 560-564, 2006

櫻井 孝、横野浩一; 加齢と糖代謝 内分泌・糖尿病科 23: 328-333, 2006

##### 2. 学会発表

7) 第48回日本老年医学会学術集会・総会(平成18年6月7-9日) 高齢者糖尿病の脳萎縮に関連する因子についての研究(神戸大学医学部附属病院老年内科) 櫻井 孝、芳野 弘、向田善之、明寄太一、上野正夫、高田俊宏、横野浩一

8) 第48回日本老年医学会学術集会・総会(平成18年6月7-9日) 高齢者糖尿病の運動療法における近赤外分光法(NIRS)を用いた介入効果—無作為化比較試験による検討(神戸大学医学部附属病院老年内科、杏林大学加齢医学) 芳野弘、櫻井 孝、向田善之、明寄太一、上野正夫、高田俊宏、鳥羽研二、横野浩一

9) 第48回日本老年医学会学術集会・総会(平成18年6月7-9日) メタボリックシンドロームと高齢者生活習慣病(神戸大学大学院医学系研究科老年内科学) 永田正男

#### 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。

高齢者糖尿病に対する総合診療体制確立のための総合的研究  
—無作為化比較研究（J-EDIT）を中心に—

（分担研究課題）

日本人高齢糖尿病患者の認知機能低下に関連する因子の検討

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

高齢糖尿病患者の認知機能低下に関連する因子を脳画像も含めて包括的に検討したところ、高インスリン血症と無症候性脳梗塞の数が認知機能検査得点の低値と関連していることが明らかになった。

A. 研究目的

最近、高齢糖尿病患者の認知機能低下や認知症発症のリスクが高いことがわかってきた。しかしながら、その病態の発症機序については不明な点が多く、高血糖の影響、低血糖の影響、高インスリン血症の影響、合併する血管障害の影響等さまざまな因子が影響することが報告されてきた。

今回、我々は、高齢糖尿病患者の臨床的な検査の情報と脳画像の情報を総合的に評価をして、認知機能低下との関係を明らかにすることを目指した。

B. 研究方法

対象は65以上の高齢糖尿病患者99名（平均年齢74.7±5.4、男性37名女性62名）である。対象者の属性を表1に示す。

対象者の、血圧、血糖、HbA1c、脂質、IRI、高感度CRP、ICAM-1、VCMA1、VCAM2 頸動脈IMT、ankle brachial index (ABI)などを測定した。

認知機能テストとしては、Mini-Mental State Examination(MMSE)、国立精神神経センター版物語再生テスト、Wechsler 成人用知能検査改訂版 (WAIS-R) の符号検査、Stroopt テスト、Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS)の言語再生テスト(即時、遅延)を施行し、全員の脳MRIを撮像した。

脳MRIについては、無症候性脳梗塞の数(脳梗塞数、径3mm以下)、PVH (Fazekas の白質病変の分類, Am J Roentogenol 149: 351-356, 1987)、深部白質の高信号(WMH) (Shinohara (2003) らによる日本脳ドッ

ク学会の分類（グレード0～4）の3項目を評価した。

認知機能テストの下位20%にはいることを従属変数とし、各種測定項目を説明変数とし、年齢、性別、教育年数で補正した **univariate analysis** を行ない、有意となった因子と年齢、性別、教育年数による **multiple logistic regression analysis** をおこなった。

（倫理面への配慮）

参加者には、研究の内容などについて文書で説明を行ない同意を得た。検査データは匿名で解析され個人情報について充分配慮した。

#### C. 研究結果

WAIS-R については **univariate analysis** によって、HbA1c と脳梗塞数、WMH、PVH、がそれぞれ有意となり、全てを投入した **multiple logistic regression analysis** では、脳梗塞数のみが有意となった（表2）。

MMSE については、**univariate analysis** によって、CRP、IRI がそれぞれ有意となり、全てを投入した **multiple logistic regression analysis** では、IRI のみが有意となった（表3）

他の認知機能検査では、有意なモデルを形成できなかった。

#### D. 考察

今回の検討では、糖尿病患者の血糖コ

ントロール指標、動脈硬化の程度、炎症マーカー、血圧、脂質、脳の器質的変化を総合的に評価し、認知機能との関連を検討した。その結果、実行機能を反映する WAIS-R の符号検査では、無症候性の脳梗塞数が多いこと、全般的な認知機能を測定する MMSE では、高インスリン血症であることが、それぞれの認知機能検査の成績が低いことと関連していた。

今回の結果から、高齢糖尿病患者の認知機能低下の機序は単一のものではなく、糖尿病自体の病態とその合併症である大血管障害などが、関与した複合的なものであると考えられる。

高インスリン血症が認知機能低下を来す理由については、今回の検討からは不明であるが、いくつかの可能性が考えられる。まず、高インスリン血症は、高血圧や動脈硬化の進展と深い関わりがあることが知られており、それらによって、脳血流が障害されている可能性がある。しかしながら、今回の検討で、血圧や、動脈硬化の指標である IMT、API による補正は、解析の結果にほとんど影響しなかった。また、インスリンは脳血管関門を通過し、神経細胞にもそのレセプターの存在が確認されており、神経細胞機能やシナプスに対して直接影響を及ぼしている可能性もある。さらに、近年、神経細胞に対し毒性をもちアルツハイマ

一病の発症に深く関わるβアミロイドの分解に脳のインスリン分解酵素(IDE)が関与していることが明らかになり、高インスリン血症は、IDEのβアミロイド分解を阻害し、結果としてβアミロイドの過剰による神経障害がおこる可能性も指摘されている。今後さらに、高インスリン血症と認知機能低下の関係についての検討が必要である。

また、高インスリン血症は運動、薬物などによって介入可能な因子であり、高インスリン血症に対する介入の認知機能への影響も検討すべき課題であると考えられる。

#### E. 結論

高齢糖尿病患者の認知機能低下には、無症候性脳梗塞と高インスリン血症が関与している。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

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 111(2):109-14.

Suzuki M, Umegaki H, Ieda S, Mogi N, Iguchi A

Factors associated with cognitive impairment in elderly diabetes mellitus patients.

J Am Geriatr Soc, 2006 54(3):558-9

Umegaki H, Iguchi A. Cognitive Function in the Elderly with Diabetes Mellitus.

J Clin Biochem Neutr, 2006 :38 (1) 19-24

Akasaki T, Sakurai T, Takata T, Umegaki H, Araki A, Mizuno S, Tanaka S, Ohashi Y, Iguchi A, Yokono K and Ito H.

Cognitive dysfunction associates with white matter hyperintensities and subcortical atrophy on magnetic resonance imaging of the elderly diabetes mellitus Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial (J-EDIT)

Diabetes/Metabolism Research and Reviews, 2006 22(5):376-84.

Suzuki M, Umegaki H, Uno T, Oguno O, Mogi N, Maeno H, Yamanouchi K, Iguchi A, Sato Y

Association between insulin resistance and cognitive function in elderly diabetic patients. Geriatr. Geriatr, Intr., 2006:

6:254-259

梅垣宏行、櫻井孝、荒木厚、飯室聡、大橋靖雄、井藤英喜

日本人高齢糖尿病の認知症、認知機能低下の危険因子—J-EDIT 登録症例を用いた検討

糖尿病合併症 2006:20(1)71-74

梅垣宏行、野村秀樹、井口昭久

H. 知的財産権の出願・登録状況なし

## 2. 学会発表

第49回日本糖尿病学会年次学術集会、2006年、東京

高齢糖尿病患者の認知機能とインスリン抵抗性の関連についての検討

鈴木麻里、梅垣宏行、宇野智子、Khoochor Oyun、四宮葉一、前野仁史、

山之内国男、井口昭久、佐藤祐造

第48回日本老年医学会学術集会、2006年 金沢

認知症の告知に関する意識調査

梅垣宏行、大西丈二、鈴木裕介、井口昭久

日本人高齢糖尿病の認知症、認知機能低下の危険因子—J-EDIT 登録症例を用いた検討

梅垣宏行、櫻井孝、荒木厚、井藤英喜

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検討

林 登志雄、井藤英喜、山田信博、渡邊裕司、吉栖正生、大類 孝、横手幸太郎、

表1

## 対象者

数	99名 (男性37名、女性62名)
年齢 (年)	74.7 ± 5.4
糖尿病罹病期間 (年)	14.6 ± 9.2
教育歴 (年)	9.7 ± 2.5
BMI	22.6 ± 3.5
HbA1c (%)	6.4 ± 0.91
血圧 (mmHg)	138 ± 18.0 / 76.9 ± 8.6
MMSE	25.8 ± 3.2

表3

## MMSE

	Odds Ratio	95 % CI	p value
年齢	0.938	0.832 - 1.057	0.292
教育年数	1.618	1.120 - 2.339	0.010
性別	1.005	0.251 - 4.023	0.995
IRI (log)	0.302	0.093 - 0.986	0.047
CRP (log)	0.612	0.343 - 1.090	0.095

表2

## WAIS-R disit-symbol

	Odds Ratio	95 % CI	p value
年齢	0.945	0.819 - 1.092	0.444
教育年数	2.242	1.376 - 3.654	0.010
性別	1.429	0.319 - 6.404	0.641
HbA1c	0.449	0.194 - 1.041	0.062
検査数	0.672	0.460 - 0.981	0.039

## 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を持たない高齢Ⅱ型糖尿病患者を対象に、運動療法を行った群と行わなかった群での高次脳機能(視覚的注意力・語彙流暢性)の変化を評価した。1年後の両群の変化を比較したところ、有意差には至らなかったが、運動療法群において維持・改善傾向が見られた。運動の継続は高次脳機能、特に Executive function の維持・改善に有効である可能性が考えられた。

### A. 研究目的

Ⅱ型糖尿病患者では、認知機能低下や認知症の合併が非糖尿病対照者に比べて多いことが、疫学的調査により明らかにされた。近年 Utrecht Diabetic Encephalopathy Study (UDES) Group が、画像検査と認知機能検査を非糖尿病患者と比較して、脳の構造変化や認知機能低下が糖尿病患者では有意に悪化していることを示した。またこの報告の中で、糖尿病患者の中では血糖コントロールと罹病期間が認知機能の低下と関連することを報告している。

これらの報告を踏まえると、糖尿病患者における血糖管理の重要性は、従来の血管合併症予防だけでなく、認知機能低下予防においても大切であることを強調する必要がある。加齢が認知機能低下に関係する重要な因子であることから、高齢者における認知機能低下の予防は大きな意味を持つと考える。この意味では糖尿病の3種類の治療のうち、認

知機能低下予防の可能性のある運動療法のあり方がもっと取り上げられるべきではないかと考える。

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。昨年は運動療法に参加した群において、参加前と6ヶ月後の認知機能検査比較検討したが、変化を認めなかった。しかし、対照群との比較がなかったため、その効果の程を評価することができなかった。今回、1年間で認知機能検査を実施できた対照者との比較を行ったのでその結果を報告する。

### B. 研究方法

【対象】運動習慣がなく、MMSE が 25 点以上の高齢Ⅱ型糖尿病患者で、1年間にわたり運動療法を継続しえた6名(男3名と女3名)と運動療法を行わず1年の経過前後で認知機能検査を行った4名(男2名と女2名)である。



【検査項目】上記の対象者に登録時と1年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) Visual Search、Trail Making Test A、Verbal Fluency

血液検査、身体計測も同様に参加時と1年後に行った。

(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

#### 【解析方法】

認知機能検査は1年の変化をMann-Whitney のU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

運動療法への参加者6名のうち、内服治療を行っている者が5名と食事療法のみの方が1名で、平均年齢は74.2±2.3歳、教育歴は9.5±2.4年、罹病期間は8.5±3.7年であった。同様に運動療法を行っていない対照群では、食事療法のみが1名、内服治療が2名、インスリン治療が1名で、平均年齢は69.0±2.8歳、教育歴は9.5±3.0歳、罹病期間13.0±12.4年であった。年齢において、対照群が有意に若かったことを除けば、両群での登録時のプロフィールに差は認めなかった(表1)。

各群における運動療法前後での検査結果は表2に示した。1年後の血糖コントロールは、運動療法群で6.4±1.0%、対照群で6.7±1.2%と2群間に有意差は認めなかった。認知機能の1年間での変化を対照群と運動療法群で比較するとVisual Search (p=0.14)、Trail Making Test (p=0.06)、Verbal Fluency (p=0.07)と有意差には至らなかったが、運動療法群で改善傾向が見られた。

#### D. 考察

集団運動療法(週に1回)を含め、1週間に3回以上運動の機会を持つように指導した運動療法群では、運動習慣のない対照群に比べて、Executive functionが改善する傾向にあった。運動療法への参加者は週に1回の集団運動療法に90%以上参加していた。しかし運動療法を継続して行った群でも、血糖コントロールの更なる改善は見られなかった。

認知機能検査は、登録時のMMSEでは同等と考えられたが、Visual Search、Trail Making Testなどの検査では運動療法群の方がやや成績が良好であった。脳画像検査が行われていない症例もあるため、2群間での器質的疾患の差異については言及できなかった。一方Verbal Fluencyは、登録時にはほぼ同等の結果であったが、1年後には対照群で悪化傾向、運動療法群では改善傾向を認めた。

高齢Ⅱ型糖尿病患者において、血糖コントロールの改善に至らない運動でも、その継続は認知機能の維持・改善効果が期待できることが示唆された。

#### E. 結論

1年間で、運動療法群・対照群ともに血糖コントロールは登録時の状態を維持し、2群間で有意差を認めなかった。しかし、認知機能のうち Executive function は、運動療法を行った群で維持・改善する傾向が見られた。

#### 【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：桑島 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

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、佐竹昭介、藤澤道子、紙谷博子、遠藤英俊 高齢者糖尿病における総合能評価の重要性 Geriatric Medicine (老年医学) 2006. 44(3) (303-308)

学会発表

特になし。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

表1:運動療法群と対象群(非運動群)の登録時の結果

項目	運動療法群	対照群
年齢(歳)	74.2±2.3*	69.0±2.8
罹病期間(年)	8.5±3.7	13.0±12.4
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	23.7±2.9	24.5±2.1
空腹時血糖値(mg/dL)	124±17	115±24
HbA1c(%)	6.3±0.7	6.5±0.7
総コレステロール(mg/dL)	190±16	192±19
HDLコレステロール(mg/dL)	60±16	51±11
中性脂肪(mg/dL)	93±36	119±35
収縮期血圧(mmHg)	135±13	136±9
拡張期血圧(mmHg)	79±9	79±8
MMSE	28.5±1.4	29.0±0.8
教育年数(年)	9.5±2.4	9.5±3.0

(数値は平均値±標準偏差を示す。) \* $p < 0.05$ 。

表2:運動療法群と対象群(非運動群)の脳機能検査の推移

検査項目	運動療法群		対照群	
	登録時	1年後	登録時	1年後
Visual Search (列/2分)	45.5±11.2	48.3±12.1	35.3±11.4	34.5±13.8
Trail Making Test A (秒)	43.9±10.0	43.2±14.2	63.8±37.6	74.7±45.0
Verbal Fluency (カテゴリー)	13.0±2.8	16.2±3.0	13.8±0.5	11.5±3.7

(数値は平均値±標準偏差を示す。)

## 高齢糖尿病患者におけるグリベンクラミドとグリクラジドの 血糖コントロールに対する安全性の比較検討

分担研究者

大庭建三 (日本医科大学老人科教授)  
犬塚有紀 (日本医科大学老人科研究生)  
鈴木達也 (日本医科大学老人科講師)  
中野博司 (日本医科大学老人科助教授)

### 研究要旨

【目的】スルホニル尿素薬は最も繁用されている血糖降下薬であるが、特に高齢者の場合は低血糖に十分な注意を要する。本検討ではグリベンクラミドとグリクラジド服用時の血糖日内変動を比較することにより、高齢 2 型糖尿病患者における両剤の血糖コントロールに対する安全性を retrospective に比較検討した。

【方法】対象はグリベンクラミド(n=42)またはグリクラジド (n=32) を単剤で服用している 65 歳以上の入院中の 2 型糖尿病患者で朝食前 8 時血糖値が 100~139mg/dl の 74 名 (男 42、女 32) である。血糖日内変動は血糖コントロールが安定を確認した退院直前に行い、朝食前 8 時、10 時、昼食前 12 時、14 時、夕食前 18 時、20 時、0 時、3 時、6 時および翌朝朝食前 8 時の計 10 ポイントの測定を行った。【結果】グリベンクラミドの平均投与量は  $3.7 \pm 2.0\text{mg}$ 、グリクラジド群の平均投与量は  $53.8 \pm 21.2\text{mg}$  であった。グリベンクラミド群とグリクラジド群の血糖日内変動のすべての時間帯平均血糖値は両群間に有意差はなかった。血糖日内変動の血糖曲線下の血糖総面積も両群に差はなかった。血糖日内変動で、血糖値が 80mg/dl 未満となった時間帯が少なくとも 1 時点以上認められた頻度はグリベンクラミド群 14 例、グリクラジド群 3 例で両群間に有意差 ( $P < 0.05$ ) を認めた。両群の血糖値が 80mg/dl 未満となる時間帯は夕食前および深夜から早朝にかけて高頻度であった。

【結論】血糖コントロールが比較的良好な高齢 2 型糖尿病患者においては、血糖コントロールの安全性の面からみるとグリクラジドの方がグリベンクラミドよりも優れている可能性が示唆された。