

## A. 研究目的

近年、血糖降下薬も従来からのスルホニル尿素 (SU) 薬やビグアナイド薬に加えて  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、チアゾリジン誘導体、グリニド製剤などが使用可能となり、その薬剤の選択幅も広がっている。しかし、その中でも SU 薬の血糖降下作用は最も強く、中等症以上の 2 型糖尿病患者の血糖コントロールにおいては最も繁用されている血糖降下薬である。

高齢者に SU 薬を投与する時に特に注意すべきことは、重篤な結果を招く可能性が高い低血糖に対する十分な配慮をして薬剤を選択することである<sup>1,2)</sup>。古くから、長時間作用型のグリベンクラミドはグリクラジドなどの他剤に比較し低血糖の頻度が高いことはよく知られた事実<sup>3)</sup>であるが、その多くの報告は低血糖症状によりその頻度を判定している。高齢者では多くの疾患による自覚症状や他覚症状に乏しかったり、またその症状が非定型的であったりすることが特徴である。これは SU 薬による低血糖症状においても同様である<sup>2)</sup>。そこで、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、低血糖発症の危険性をより正確に把握し、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比較検討した。

## B. 研究方式

対象は日本医科大学付属病院老人科に入院し、グリベンクラミドまたはグリクラジドの単剤で治療中の 65 歳以上の高齢 2 型糖尿病患者である。退院直前の血糖コントロールの安定した時期に血糖日内変動が測定され、その時の朝食前 (午前 8 時) 血糖値が 100~139mg/dl のグリベンクラミド群 42 例、グリクラジド群 32 例の計 74 例である。グリベンクラミドの投与量は 1.25mg から 7.5mg、中 24 例は朝 1 回投与、18 例は朝夕 2 回分割投与で、各々の平均投与

量は  $2.2 \pm 0.5\text{mg}$ 、 $5.8 \pm 1.3\text{mg}$  ( $P < 0.001$ ) であった。グリクラジドの投与量は 20mg から 80mg、中 19 例は朝 1 回投与、13 例は朝夕 2 回分割投与で、各々の平均投与量は  $36.8 \pm 7.5\text{mg}$ 、 $80.0 \pm 0.0\text{mg}$  ( $P < 0.001$ ) であった。胃切除の既往例、肝機能障害例および血清クレアチニン  $1.2\text{mg/dl}$  以上の腎機能障害例は対象から除外した。

全例、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部分の総面積を求めた。

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)<sup>2</sup> で求めた。血糖値は静脈血漿、オートアナライザー法、尿中 CPR は RIA 法にて測定した。

統計は、平均値の差の検討は 2 群間の場合は Student's t test を、比率の検討は Fisher's exact test を用いた。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。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

表 1 にグリベンクラミド群およびグリクラジド群の背景因子を示した。性、年齢、BMI および 24 時間内因性クレアチニンクリアランスのそれぞれ頻度または平均値には 2 群間に差はなかった。また、高血圧症、脳梗塞 (TIA を含む)、虚血性心疾患および ASO の合併頻

度にも差がなかった。表 2 にグリベンクラミド群およびグリクラジド群の糖尿病に関する背景因子を示した。罹病年数はグリベンクラミド群がグリクラジド群に比し有意に長かった(各々、 $13.3 \pm 7.4$ 、 $9.0 \pm 4.9$  年、 $P < 0.01$ )。尿中 CPR、朝食前(8時)血糖値および血糖総面積の平均値には両群間に差はなかった。グリベンクラミドの平均投与量は  $3.7 \text{mg} \pm 2.0 \text{mg}$ 、グリクラジドの平均投与量は  $53.8 \pm 21.2 \text{mg}$  であった。糖尿病性網膜症、腎症および神経障害の重症度には両群間に差はなかった。

図 1 にグリベンクラミド群およびグリクラジド群の血糖日内変動を示した。血糖値は全ての時間帯において両群間に有意差はなかった。しかし、血糖日内変動曲線において血糖値  $80 \text{mg/dl}$  未満の時間帯を少なくとも 1 時点以上認めた頻度は、グリクラジド群 9% (32 例中 3 例) に比して、グリベンクラミド群は 33% (42 例中 14 例) と有意に高率であった(図 2)。これらの全症例において、自覚的に低血糖症状を認めたものは 1 例もなかった。図 3 には、血糖値が  $80 \text{mg/dl}$  未満になった 24 回の時間帯の分布を各群について朝 1 回投与と朝夕 2 回分割投与に分けて示した。グリクラジド群 5 回、グリベンクラミド群 20 回の頻度で、全体でみると夕食前および午前 0 時から午前 6 時までの深夜から早朝にかけての時間帯が高頻度であった。

#### D. 考察

本検討では血糖日内変動において、1 時点でも血糖値が  $80 \text{mg/dl}$  未満になった場合を SU 薬療法中の高齢糖尿病患者にとっての血糖値の危険域と判定した。The European NIDDM Policy Group<sup>3)</sup>では血管障害を高率に合併している高齢糖尿病患者では血糖値  $80 \text{mg/dl}$  未満は危険域として避けるべきであると勧告している。本血糖値以下は化学的低血糖と考えられ、神経組織糖欠乏症による中枢神経系の障害や

アドレナリン作動性の拮抗ホルモンの分泌応答が起こる臨界点である<sup>4)</sup>。

グリベンクラミドおよびグリクラジドは 2 型糖尿病患者の治療においても多くの国において繁用されている SU 薬であるが、グリクラジドの方がグリベンクラミドよりも低血糖の頻度が低率であるとする報告が多い<sup>5,6)</sup>。本成績もこれを支持する結果であった。この両薬剤の低血糖の頻度の差の要因はそのインスリン分泌能の差異による可能性が考えられている。グリクラジドの血中半減期は 8-12 時間と比較的長時間であるが、グリベンクラミドと異なりベンズアミノ基をもっていないために、SUR 1 のベンズアミノ酸結合部位とは結合せず SUR 1 との解離が速やかでインスリン分泌刺激が遷延しないのに対して、グリベンクラミドはベンズアミノ酸結合部位と長時間にわたり結合しインスリン分泌刺激を遷延させる特徴がある<sup>7,8)</sup>。

多くの SU 薬による低血糖の頻度の検討は自覚症状の有無によっており、同時に血糖値を測定しているものは少ない。さらに、本研究のように夜間を含めた時間帯 1 日を通して血糖値を測定している報告はない。両薬剤ともに、血糖値の低下する時間帯は夕食前と深夜から早朝にかけて高頻度であった。Trovati ら<sup>9)</sup>は食事療法単独または経口血糖降下薬療法中の 2 型糖尿病患者において血糖値が  $80 \text{mg/dl}$  以下になった頻度とその時間帯を検討している。この頻度は午後に頻回に起こり、その大部分は経口血糖降下薬が原因であったとしている。しかし、本検討では午後 4 時以降の血糖値は測定されていない。Tessier ら<sup>5)</sup>は同様にグリベンクラミドまたはグリクラジドを服用中の高齢 2 型糖尿病患者における低血糖の頻度とその時間帯を調査している。低血糖はグリクラジドよりグリベンクラミドに高頻度に認め、両薬剤ともにその時間帯は午後 1 時から午後 5 時の間

が他の1日の時間帯よりも高頻度であったと報告している。しかしながら、このような自覚症状に重きをおいた検討では夜間の無症候性の低血糖や軽度の低血糖を見逃し、その頻度を過小評価している危険性が高い。特に加齢とともに低血糖症状が出にくくなることを考えると、高齢者ではなおさらである<sup>2)</sup>。我々の本結果からみると、血糖コントロールの良好なSU薬療法中の2型糖尿病患者では1日を通した血糖値のチェックが必要であることを示している。我々<sup>10)</sup>は、SU薬により血糖値の低下しやすい夕食前や深夜から早朝にかけての時間帯の血糖値は、空腹時血糖値や朝食後血糖値から予測することは困難であることを明らかにしている。これらの時間帯の血糖値の測定や十分な問診により低血糖の有無をチェックすることが重要である。

本検討において、グリベンクラミド群では朝1回投与群よりも朝夕2回分割投与群において深夜から早朝にかけての血糖値が低下する傾向を認めた。Matsudaら<sup>11)</sup>は、グリベンクラミド5mgを朝1回投与と朝夕2回の分割投与時の血糖日内変動を検討し、ほとんどの時間帯で血糖値に差がなかったが、深夜の血糖値のみが朝夕2回分割投与の時のほうが低値であったと報告している。しかし、血清インスリン値に差異はみられていない。この問題については、本研究では朝1回投与群と朝夕2回分割投与群の間にその投与量に明らかな差があり(後者が有意に高用量)、これが投与方法によるのか、投与量の差によるものなのかは検討し得なかった。今後、症例を増やし検討すべき課題と考えられる。

## 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。また、いずれの薬剤も血糖値の低下する時間帯は夕食前および深夜から早朝にかけての時間帯であった。

## 引用文献

- 1) Van Staa T, Abenhaim L, Monette J. J. Rate of hypoglycaemia in users of sulphonylureas. *Clin Epidemiol* 1977; 50: 735-741.
- 2) Holstein A, Egberts E-H. Risk of hypoglycaemia with oral antidiabetic agents in patients with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003; 111: 405-414.
- 3) Alberti KGMM, Gries FA. Management of non-insulin-dependent diabetes mellitus in Europe: a consensus view. *Diab Med* 1988; 5: 275-281.
- 4) DeFeo J, Gallai V, Mazzotta G et al. Modest decrements in plasma glucose concentration cause early impairment in cognitive function and later activation glucose counterregulation in the absence of hypoglycaemic symptoms in normal man. *J Clin Invest* 1988; 82: 436-444.
- 5) Tessier D, Dawson K, Tetrault JP, Bravo G, Meneily GS. Glibenclamide vs gliclazide in type 2 diabetes of the elderly. *Diabet Med* 1994; 11: 974-980.
- 6) Seltzer HS. Drug induced hypoglycaemia, a review of 1418 cases. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; 18: 163-183.
- 7) 駒津光久、橋爪潔志: 経口血糖降下薬療法における留意点. *日本臨床* 2006; 64: 93-98.
- 8) Schernthaner G. Gliclazide modified release: a critical review of pharmacodynamic, metabolic, and vasoprotective effects. *Metabolism* 2003; 52(Suppl 1):29-34.
- 9) Trovati M, Burzacca S, Mularoni E et al. Occurrence of low blood glucose concentrations during the afternoon in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients on oral hypoglycaemic agents: importance of blood glucose monitoring. *Diabetologia* 1991; 34: 662-667.
- 10) 大庭建三ほか: スルホニル尿素薬療法中の老年者糖尿病の血糖管理—朝食前血糖値測定の臨床的意義. *日老医誌* 1999; 36:

122-127.

- 11) Matsuda A, Kuzuya T, Sugita Y, Kawashima K. Plasma levels of glibenclamide in diabetic patients during routine clinical administration determined by a specific radioimmunoassay. *Horm Metabol Res* 1983; 15: 425-428.

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 大庭建三、大内基司、山下直子、松村典昭、渡邊健太郎、猪狩吉雅、中野博司. 高齢化社会の高脂血症—エビデンスからみた高脂血症の診療の実際—. *Prog Med* 2006; 26: 1092-1101.
- 2) Watanabe K, Suzuki T, Nakano H, Oba K: Usefulness of carotid parameters measured by ultrasonography as a marker of atherothrombotic infarction and lacunar infarction in high-risk elderly people. *Geriatr Gerontol Int* 2006; 6: 87-93.
- 3) 中野博司、大庭建三. メタボリック・シンδροーム. *都薬剤誌* 2006; 28:10-15.
- 4) Suzuki T, Oba K, Futami S, Suzuki K, Ouchi M, Igari Y, Matsumura N, Watanabe K, Kigawa Y, Nakano H: Blood glucose-lowering activity of colestimide in patients with type 2 diabetes and hypercholesterolemia; A case-control comparing colestimide with acarbose. *J Nippon Med Sch* 2006; 73: 277-284.
- 5) 中野博司、渡邊健太郎、松村典昭、猪狩吉雅、鈴木達也、大庭建三: 高齢者高血圧患者におけるバルサルタン 80mg 錠からロサルタン 50mg 錠とヒドロクロロチアジド錠 12.5mg の併用療法への変更による降圧効果の検討. *血圧* 2006; 13:1361-1365.
- 6) Oba K, Inuzuka Y, Yamashita-Onodera N, Watanabe K, Matsumura N, Igari Y, Suzuki T, Nakano H: Lower occurrence of low blood glucose level in elderly type 2 diabetic patients treated with gliclazide versus glibenclamide. *Geriatr Gerontol Int* 2007; 7: 91-93.
- 7) Suzuki T, Oba K, Futami S, Suda S, Suzuki K, Ouchi M, Igari Y, Matsumura N, Watanabe K, Kigawa Y, Nakano H: The effects of colestimide on blood glucose-lowering activity and body

weight in patients with type 2 diabetes and hypercholesterolemia. *J Nippon Med Sch* 2007; 74: 81-84

##### 2. 学会発表

1. 松村典昭、猪狩吉雅、潤瀉由美子、斉藤好史、二見章子、関水憲一、山本祐子、鈴木達也、中野博司、大庭建三: ウェ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細小血管症との関係. 第 103 回日本内科学会講演会 2006.4.
2. 犬塚有紀、渡邊健太郎、斉藤好史、関水憲一、野呂瀬準、中谷千瑞子、鈴木達也、中野博司、大庭建三: 1,5-Anhydroglucitol (1.5 AG) 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—. 第 103 回日本内科学会講演会 2006.4.
3. 渡邊健太郎、奥山 裕、潤瀉由美子、犬塚有紀、大内基司、安岡比呂子、吉松寛臣、鈴木達也、中野博司、大庭建三: 地域住民健診にて 75gOGTT を用いた正常耐糖能群における耐糖能障害移行の予測因子. 第 103 回日本内科学会講演会 2006.4.
4. 山下直子、鈴木一成、吉松寛臣、大内基司、渡邊健太郎、鈴木達也、中野博司、大庭建三: 後期高齢者の頸動脈超音波所見の経年変化—脂質代謝異常との関連からの検討—. 第 103 回日本内科学会講演会 2006.4.
5. Nakano H, Watanabe K, Oba K. Carotid artery intima-media thickness in 65-100 years old. The 14<sup>th</sup> International Congress of Atherosclerosis. 2002.5 (Rome).
6. Watanabe K, Nakano H, Matsumura N, Igari Y, Oba K: The efficacy and safety of the combination therapy of losartan with low-dose hydrochlorothiazide in elderly hypertensive patients. The 21<sup>st</sup> Scientific Meeting of the International Society of Hypertension 2006.10 (Fukuoka)
7. 松村典昭、山本祐子、関水憲一、野呂瀬準、森下千瑞子、鈴木達也、中野博司、大庭建三: ウェーブレット解析による心拍変動解析の臨床的有用性. 第 49 回日本糖尿病学会年次学術集会 2006,5
8. 渡邊健太郎、犬塚有紀、吉松寛臣、安岡比呂子、大内基司、山下直子、鈴木達也、中野博司、大庭建三: 1,5-Anhydroglucitol (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—. 第 49 回日本糖尿病学会年次学術集会 2006,5
9. 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：高コレステロール血症を有する糖尿病患者の脂肪肝、内臓脂肪およ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。第 49 回日本糖尿病学会年次学術集会 2006,5
- 1 0. 渡邊健太郎、関水憲一、二見章子、山下直子、潤瀉由美子、鈴木達也、中野博司、大庭建三：高齢者の 1,5-Anhydroglucitol (1,5AG) と頸動脈超音波所見との関連。第 48 回日本老年医学会学術集会、2006,6.
- 1 1. 中野博司、山下直子、渡邊健太郎、犬塚有紀、森下千瑞子、鈴木一成、鈴木達也、大庭建三：超高齢者の頸動脈内膜中膜複合体厚：関連因子の年代別の検討。第 48 回日本老年医学会学術集会、2006,6.
- 1 2. 松村典昭、山本祐子、野呂瀬準、吉松寛臣、大内基司、鈴木達也、中野博司、大庭建三：ウェーブレット解析による心拍変動の臨床的有用性の検討。第 48 回日本老年医学会学術集会、2006,6.
- 1 3. 野呂瀬準、鈴木達也、倉辻公美、二見章子、大内基司、中野博司、大庭建三、村田雄一、鯉渕 仁、木川好章：重度高齢認知症患者のタイプ別死因についての検討－断面調査による検討－。第 48 回日本老年医学会学術集会、2006,6,.
- 1 4. 大庭建三：セミナー：耐糖能異常合併高脂血症患者の治療。第 48 回日本老年医学会学術集会、2006,6.
- 1 5. 鈴木達也、中野博司、大庭建三：高コレステロール血症を有する 2 型糖尿病患者におけるコレステミドの血糖および肥満に及ぼす影響。第 4 回東日本胆汁酸研究会。2006.7.

F. 知的所有権の取得状況

なし

表1 対象の背景因子

	グリベンクラミド	グリクラジド	P
N	42	32	
男/女	22/20	20/12	ns
年齢(歳)	70.5±7.2	69.7±5.7	ns
BMI	23.2±4.7	22.5±2.7	ns
24hCcr (l/day)	87.9±23.4	85.7±28.1	ns
高血圧症 n(%)	22 (52.4)	14(43.8)	ns
脳梗塞* n(%)	9 (21.4)	11 (34.4)	ns
虚血性心疾患 n(%)	10 (23.8)	2 (6.3)	ns
ASO n(%)	4 (9.5)	1 (3.1)	ns

\* TIA含む

表2 対象の背景因子

	グリベンクラミド	グリクラジド	P
N	42	32	
罹病年数(年)	13.3±7.4	9.0±4.9	<0.01
尿中CPR(μg/日)	59.8±40.5	75.5±42.8	ns
朝食前(8h)血糖値(mg/dl)	116.9±11.9	117.0±13.8	ns
総血糖面積(mg dl <sup>-1</sup> hour)	3654.9±619.1	3580.2±515.5	ns
投与量(mg/日)	3.7±2.0	53.8±21.2	
網膜症 -/単純性/増殖性	15/22/5	19/12/1	ns
腎症 -/微量アルブミン/顕性蛋	14/14/14	16/12/4	ns
神経障害 -/腱反射低下/知覚障害	18/13/11	19/7/6	ns

Plasma glucose (mg/dl)

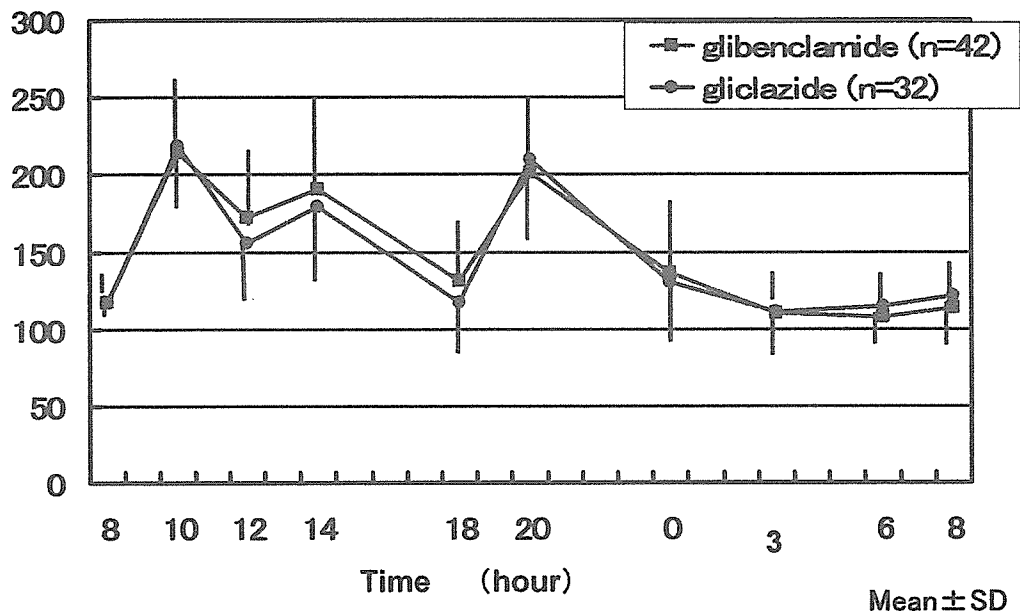


図1 グリベンクラミド群とグリクラジド群の血糖日内変動



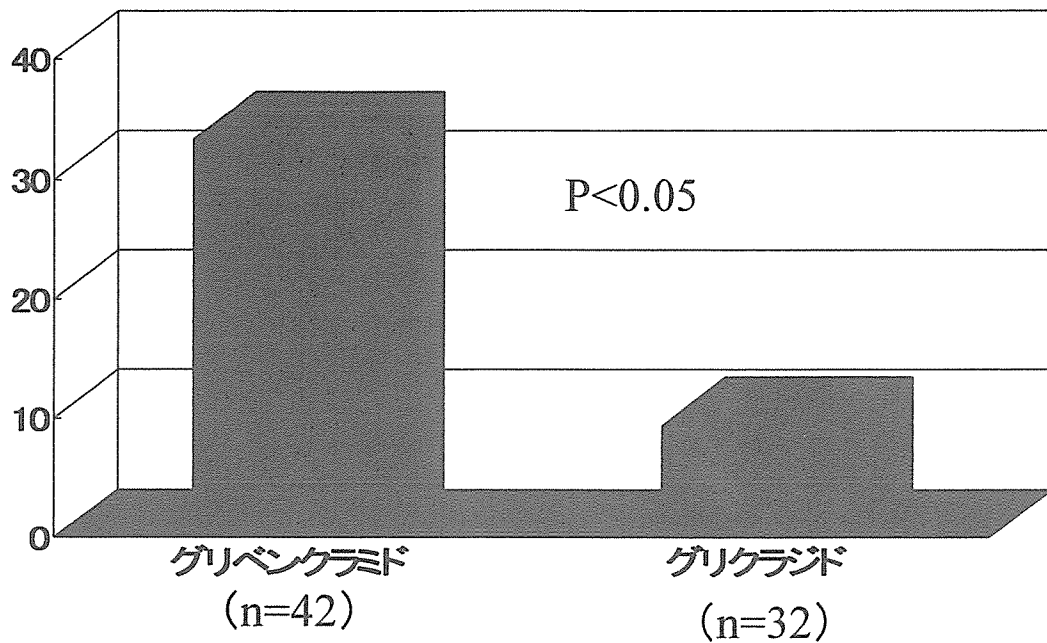


図2 朝食前血糖値100~139mg/dlのグリベンクラミドおよびグリクラジド服用例の血糖日内変動曲線において血糖値80mg/dl未満の時間帯を認めた頻度

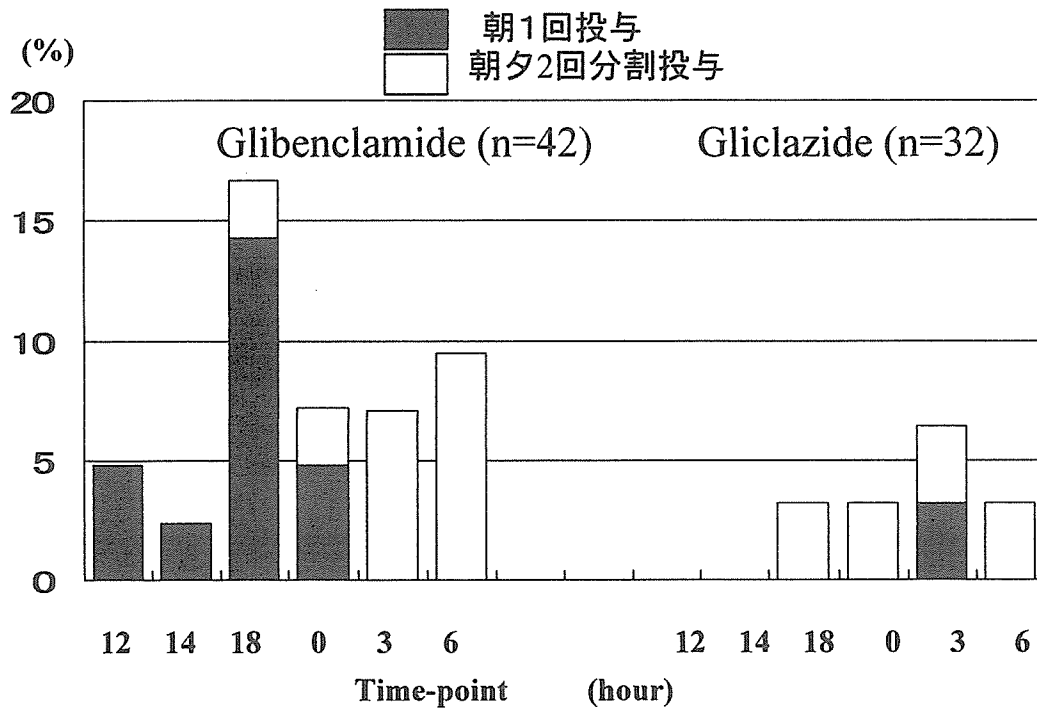


図3 朝食前血糖値100～139mg/dlのグリベンクラミドおよびグリクラジド服用例の血糖日内変動曲線において血糖値80mg/dl未満の時間帯頻度

# 高齢糖尿病患者における無症候性脳梗塞の の意義－長期縦断調査における検討

分担研究者 荒木 厚  
井藤英喜

東京都老人医療センター内分泌科部長  
東京都老人医療センター院長

研究要旨：高齢糖尿病患者において、無症候性脳梗塞の意義は明らかではない。そこで、高齢糖尿病患者 319 例を登録時の病歴と脳 MR により、無症候性脳梗塞群、症候性脳梗塞群、脳梗塞のない対照群の 3 群に分けて、約 5 年間の追跡期間中の症候性の脳梗塞発症、虚血性心疾患発症、死亡、心血管死亡の頻度を比較検討した。追跡期間中の症候性の脳梗塞の発症は、無症候性脳梗塞群で 19%、症候性脳梗塞群で 25%、対照群で 6% であり、無症候性脳梗塞群は対照群と比べて脳梗塞の発症が有意に増加した。無症候性脳梗塞群の虚血性心疾患発症、全死亡、心血管死亡は対照群と同様であった。Cox 回帰を用いた多変量解析では、他の動脈硬化の危険因子を考慮しても、無症候性脳梗塞は、症候性脳梗塞発症の独立した予知因子であった（ハザード比 3.3 [1.4-7.8],  $P=0.006$ ）。高齢者糖尿病の脳 MR における無症候性脳梗塞は死亡には影響が少ないが、症候性脳梗塞発症の独立した予知因子である。

## A. 研究目的

糖尿病患者は糖尿病がない対照と比べて約 2～3 倍脳梗塞をおこしやすいと言われている。糖尿病患者の脳梗塞は、脳幹、小脳などのテント下の脳梗塞が多い、ラクナ脳梗塞や多発性脳梗塞が多い、高血圧合併例に多いこと以外に無症候性脳梗塞が多いという特徴を有する<sup>1-3)</sup>。しかしながら、高齢糖尿病患者において、無症候性脳梗塞の意義は不明である。また、無症候性脳梗塞が将来、症状を有する脳梗塞や心疾患をおこすかや死亡などの予後にどのような影響を及ぼすかも明らかでない。そこで、外来の高齢糖尿病患者を対象に、無症候性脳梗塞が追跡期間中の脳梗塞や心疾

患の発症、死亡と関連するか否かについて長期縦断調査により、検討を加えた。

## B. 研究の対象と方法

1997 年に QOL 調査のために登録し、さらに 1998 年に脳 MRI を施行した外来高齢糖尿病患者 319 名（年齢：75±6 歳）で、対象を病歴と脳 MRI で、脳梗塞のない群（対照群）、無症候性脳梗塞群、症候性脳梗塞群の 3 群に分け、1998 年の臨床所見を ANOVA、または  $\chi^2$  検定で比較。脳梗塞は 3mm 以上 T2 高信号、T1 低信号の局所性病変と定義した。

この 3 群間で 5 年間の追跡期間中における脳梗塞、虚血性心疾患、全死亡、心血管死亡の頻度を

比較した。さらに脳梗塞のない群（対照群）、無症候性脳梗塞群を合わせて、脳梗塞発症の予知因子をCox回帰分析で検討した。

### C. 研究結果

- 1) 登録時所見では無症候性脳梗塞群は、対照群と比較して、高齢、HbA1c高値、ホモシステイン高値、MMSE低値であったが、3群間でBMI、血圧、TC、TG、HDL-Cに有意差は認めなかった(表1、表2)。
- 2) 無症候性脳梗塞群の追跡期間中の収縮期血圧の平均は高値であったが、HbA1c、TC、TG、HDL-Cの平均値には3群間で差を認めなかった。
- 3) 追跡期間中の症候性の脳梗塞の発症は、無症候性脳梗塞群で19%、症候性脳梗塞群で25%、対照群で6%であり、無症候性脳梗塞群は対照群と比べて脳梗塞の発症が有意に増加した(図1、図2)。
- 4) 無症候性脳梗塞群の虚血性心疾患発症、全死亡、心血管死亡は対照群と同様であり、症候性脳梗塞群でそれらが有意に増加した(図3)。
- 5) 対照群と無症候性脳梗塞群を合わせて、Cox回帰を用いた多変量解析を行なうと、年齢、性、喫煙、ホモシステイン、追跡期間中の収縮期血圧、HbA1c、TC、TG、HDL-Cなどの他の因子を考慮しても、無症候性脳梗塞は、モラール低値とともに症候性脳梗塞発症の独立した予知因子であり、約3.3倍症候性脳梗塞をおこすリスクがあった(表3)。すべての対象で同様な解析を行なうと、無症候性脳梗塞とホモシステイン高値が症候性脳梗塞発症の独立した予知因子であった。

### D. 考察

本研究は、長期縦断調査の結果、高齢糖尿病患者の脳MRIでの無症候性脳梗塞は、脳梗塞のない対照と比べると将来症候性脳梗塞をおこしやすいことを示している。無症候性脳梗塞群では、高齢、HbA1c高値、ホモシステイン高値などの危険因子を合併していたが、これらの危険因子を考慮しても脳梗塞を約3倍おこしやすいことが明らかになった。この機序としては、無症候性脳梗塞群では、登録時に既に、脳の動脈硬化をきたしていたこと以外に、追跡期間中の平均の収縮期血圧をみると、脳梗塞のない対照群と比べて若干高かったこと(142 mmHg vs. 138 mmHg)が動脈硬化をさらに進展させたことが考えられる。いずれにせよ、これらの結果は、高齢糖尿病患者で無症候性脳梗塞がある場合には、血圧や他の危険因子を長期的にもっと厳格にコントロールすべきことを示唆している。

一方、無症候性脳梗塞の存在は心疾患の発症や全死亡、心血管死亡に影響を及ぼさなかった。この結果は、冠状動脈と脳動脈の動脈硬化の機序が異なることからもたらされたと考えられ、興味深い。

今回の研究では、血糖コントロール(HbA1c)、血圧、コレステロールといった従来の危険因子は高齢糖尿病患者の脳梗塞の予知因子とはならなかった。むしろ、モラール低値で示されるWell-beingの低下やホモシステイン高値といった因子が無症候性脳梗塞とともに症候性脳梗塞発症の独立した予知因子であることが示され、これまで報告と一致する結果であった<sup>4,5)</sup>。

このことは、高齢者糖尿病における血糖、血圧、脂質のコントロールの重要性を決して否定するものではない。比較的若い2型糖尿病患者の介入試験において、血糖コントロール<sup>6)</sup>、降圧薬のARB薬、atorvastatinの投与<sup>7)</sup>が脳梗塞の発症を減少させるという報告がみられていることより、今後、無症候性脳梗塞を合併した高齢糖尿病患者を対象にこうした介入試験が実施されることが必要であると思われる。

#### E. 結論

縦断調査により、高齢者糖尿病の脳MRにおける無症候性脳梗塞は死亡には影響が少ないが、症候性脳梗塞発症の独立した予知因子である。

#### F. 引用文献

1. Idris I, Thomson GA, Sharma JC: Diabetes and stroke. *Int J Clin Pract* 60:48-56, 2006.
2. Arauz A, Murillo L, Cantu C et al. Prospective study of single and multiple lacunar infarcts using magnetic resonance imaging. Risk factors, recurrence and outcome in 175 consecutive cases. *Stroke* 34: 2453-2458, 2003.
3. Eguchi K, Kario K, Shimada K. Greater impact of coexistence of hypertension and diabetes on silent cerebral infarcts. *Stroke* 34:392-396, 2003.
4. Araki A, Ito H, Majima Y, Hosoi T, Orimo H: Association between plasma homocysteine concentrations and asymptomatic cerebral infarction or leukoaraiosis in elderly diabetic patients. *Geriatrics and Gerontology International* 3: 12-20, 2003.
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. Stettler C, Allemann S, Juni P, et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 152:27-38, 2006.
7. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. CARDS Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study(CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 364:685-696, 2004.

#### G. 論文発表

1. Orimo H, Ito H, Suzuki T, Araki A, Hosoi T, Sawabe M. Reviewing the definition of "elderly". *Geriatrics and Gerontology International* 6: 149-158, 2006.
2. Yamada S, Yanagawa T, Sasamoto K, Araki A, Miyao M, Yamanouchi T. Atorvastatin lowers plasma low-density lipoprotein cholesterol and C-reactive protein in Japanese type 2 diabetic patients. *Metabolism* 55:67-71, 2006.
3. Akisaki T, Sakurai T, Takata T, Umegaki H, Araki A, Mizuno S, Tanaka S, Ohashi Y, Iguchi A, Yokono K, 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 Metab Res Rev* 22:376-384, 2006.
4. Tamura Y, Araki A, Chiba Y, Ishimaru Y, Ishimaru Y, Horiuchi T, Mori S, Hosoi T. A case of Type 2 diabetes mellitus in an elderly patient with rapid attenuation of insulin secretion that resembled fulminant Type 1 DM but with

- incomplete beta cell damage. *Endocr J* 53:633-637,2006.
5. Tamura Y, Araki A, Chiba Y, Horiuchi T, Mori S, Hosoi T. Postprandial reactive hypoglycemia in an oldest-old patient effectively treated with low-dose acarbose. *Endocr J* 53:767-771, 2006.
  6. 荒木 厚：高齢者の QOL を考慮した療養指導のあり方. *日本臨床* 64: 134-139, 2006.
  7. 荒木 厚：糖尿病におけるホモシステインと大血管障害. *日本臨床* 64: 2153-2158, 2006.
  8. 荒木 厚, 大竹登志子：高齢糖尿病患者への運動療法は？肥満と糖尿病 5:2-4, 2006.
  9. 荒木 厚：高齢者糖尿病の食事療法—生活機能の維持を目指して. *Geriatric Medicine* 44:309-313, 2006.
  10. 横野浩一, 荒木 厚, 大庭建三, 井藤英喜：高齢者糖尿病の管理—何が重要か、何を指すのか. *Geriatric Medicine* 44:389-398, 2006.
  11. 荒木 厚：認知症合併患者の療養のしかたを知る. *糖尿病診療マスター* 4:224-230, 2006.
  12. 荒木 厚, 廣瀬敦子, 村松知城, 藤富篤子, 佐藤文子：高齢社会を迎えて—急性期病院での糖尿病チーム医療を探る. *Diabetes Team Now* 6: 1-8, 2006.
  13. 足立淳一郎, 荒木 厚, 井藤英喜高齢者における介入試験 糖尿病への介入による血管障害の初発または再発予防 *Geriatric Medicine* 44: 1687-1690, 2006.
  14. 千葉優子, 荒木 厚：高齢者の糖尿病の診療の実際 *Medical Practice* 24:85-88, 2007.
2. 田村嘉章(東京都老人医療センター 内分泌科), 森聖二郎, 千葉優子, 上宮文, 堀内敏行, 服部明德, 井藤英喜, 荒木 厚：高齢糖尿病患者における ACEI, ARB の投与は死亡の防御因子である. 第 49 回糖尿病学会年次学術総会, 東京, 5 月 26 日, 2006.
  3. 荒木 厚, 千葉優子, 田村嘉章, 上宮文, 服部明德, 堀内敏行, 森聖二郎, 井藤英喜：高齢糖尿病患者における無症候性脳梗塞の意義. 長期縦断調査における検討. 第 48 回日本老年医学会学術集会, 金沢, 6 月 8 日, 2006.
  4. 田村嘉章, 荒木 厚, 上宮文, 千葉優子, 服部明德, 森聖二郎, 堀内敏行, 細井孝之, 井藤英喜：高齢糖尿病患者への ACEI, ARB の投与は死亡率を抑制する. 第 48 回日本老年医学会学術集会, 金沢, 6 月 8 日, 2006.
  5. 千葉優子, 森聖二郎, 田村嘉章, 上宮文, 堀内敏行, 服部明德, 井藤英喜, 荒木 厚：高齢糖尿病患者の腎障害進行における脈圧増加と脂質代謝異常との関連. 第 48 回日本老年医学会学術集会, 金沢, 6 月 8 日, 2006.

#### H.学会発表

1. 千葉優子, 森聖二郎, 田村嘉章, 上宮文, 堀内敏行, 服部明德, 井藤英喜, 荒木 厚：脈圧増加と脂質代謝異常は高齢糖尿病患者における腎障害進行の危険因子である 第 49 回糖尿病学会年次学術総会, 東京, 5 月 26 日, 2006.

表1 登録時の臨床所見(1)

	脳梗塞なし (n=144)	無症候性脳梗塞 (n=100)	症候性脳梗塞 (n=75)
年齢(歳)	74.9 ± 5.4	77.5 ± 5.6***	76.6 ± 6.2
性(男性%)	24	40*	53***
罹病年数(年)	15.1 ± 8.4	15.9 ± 8.4	18.3 ± 9.6*
喫煙(%)	10	14	25*
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	22.5 ± 3.6	23.0 ± 3.3	22.8 ± 3.2
HbA1c(%)	7.6 ± 1.5	7.4 ± 1.3	7.7 ± 1.2
TC(mg/dl)	198 ± 34	196 ± 35	195 ± 39
TG(mg/dl)	128 ± 76	123 ± 65	113 ± 67
HDL-C(mg/dl)	57 ± 15	57 ± 16	56 ± 17

表2 登録時の臨床所見(2)

	脳梗塞なし (n=144)	無症候性脳梗塞 (n=100)	症候性脳梗塞 (n=75)
収縮期血圧	137 ± 17	143 ± 18	142 ± 22
拡張期血圧	73 ± 12	76 ± 10	73 ± 10
ホモシステイン	8.2 ± 3.1	10.0 ± 4.5*	11.6 ± 8.6***
高感度CRP	0.10 ± 0.12	0.09 ± 0.12	0.19 ± 0.16***
虚血性心疾患 既往(%)	7	5	18*
老研式ADL(点)	11.9 ± 2.1	11.3 ± 2.5	9.8 ± 3.5***
モラル(点)	11.4 ± 4.2	11.6 ± 3.9	10.1 ± 3.7
MMSE(点)	26.3 ± 2.6	25.6 ± 2.7	25.0 ± 3.4**

図1 登録時の無症候性脳梗塞と5年間の追跡期間における症候性脳梗塞発症との関係

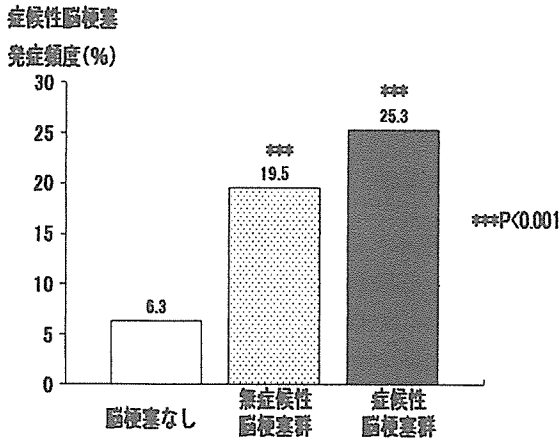
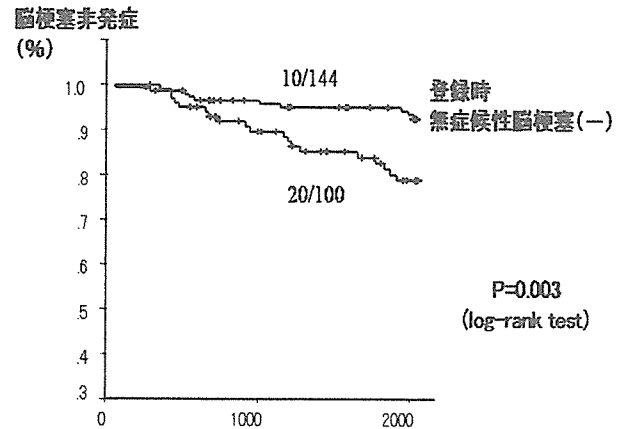
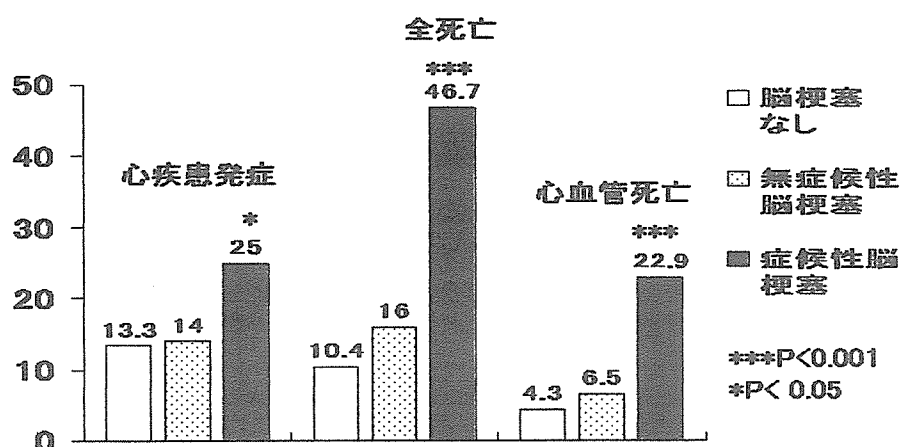


図2 脳MRIの無症候性脳梗塞と追跡期間における症候性脳梗塞発症



**図3 登録時の無症候性脳梗塞と虚血性心疾患発症、全死亡、心血管死亡との関係**



**表3 脳梗塞発症の予知因子—Cox回帰分析**

モデル1: 無症候性脳梗塞、年齢、性、喫煙、モラル、HbA1c、TC、TG、HDL-C、収縮期血圧 (対照群+無症候性脳梗塞群)

	β値	ハザード比	95%信頼区間	有意確率
無症候性脳梗塞	1.192	3.29	1.4-7.8	0.006
モラル	-0.103	0.90	0.82-0.99	0.030

モデル2: 無症候性脳梗塞、年齢、性、喫煙、モラル、ホモシステイン、HbA1c、TC、TG、HDL-C、収縮期血圧 (すべての対象)

	β値	ハザード比	95%信頼区間	有意確率
無症候性脳梗塞	0.719	2.05	1.3-3.2	0.001
ホモシステイン	0.042	1.04	1.00-1.09	0.038



高齢者糖尿病患者の Physical Activity (生活活動強度) による危険因子との関連  
—メタボリック・シンドロームにおける検討—

分担研究者 飯島 勝矢 (東京大学大学院医学系研究科 加齢医学講座 講師)

研究要旨: 健康長寿を目指すためには生活習慣の改善が重要であり、食事両方も含め栄養管理だけでなく「運動習慣」を中心とした高い身体活動度によっても非常に大きい効果を生むことが期待される。生活習慣の改善は中壮年層だけでなく、老年期にかけて生涯に渡って必要不可欠ではあるが、具体的にはそれぞれの年齢層別に方法や目標は異なる。中壮年層から老年期においては、様々な疾患の早期発見・早期治療を目指す一次予防を第一目的とされることが多いが、特に老年期では再発を防止する二次予防も非常に大きい課題であるが、寝たきりや認知機能低下を防止する意味でも非常に影響が大きい。今回、高齢者糖尿病患者への介入試験(J-EDIT)での登録時データをもとに、Physical Activity (生活活動強度・身体活動度) に注目し、様々な因子との関連を検討した。

#### A. 研究目的

わが国ではメタボリックシンドロームを呈する者は 1,300 万人と推定されている。厚生労働省の平成 16 年国民健康・栄養調査によると、成人男性の 23.0%、成人女性の 8.9%がメタボリックシンドロームを強く疑われている。また、同シンドロームは過剰な摂取カロリーや運動不足など生活習慣の乱れが発症に関与すると考えられていることから、食事療法・栄養管理が重要であることは間違いないが、運動を中心とした身体活動度を高く保つことによりその発症・進展を抑制できる可能性もある。また、高齢化社会がますます加速し、高齢者における心血管疾患の発症予防や進展抑制が重要であるメタボリックシンドロームに身体活動は有効かどうか、または、身体活動を高く保つことによってメタボリックシンドローム発症を予防しうるのかどうか、という観点の中壮年層を中心に積極的に検討されてきているが、今のところ高齢者において、特に高齢者糖尿病患者における解析は十分なされていないのが現状である。

Physical Activity (生活活動強度・身体活動度) と心血管イベント発症予防および糖尿病や高血圧、高脂血症などの動脈硬化危険因子の発症予防・進行抑制において相関が言われている<sup>1,2)</sup>。実際、幾つかの疫学研究において、Physical Activity の高い群において心血管イベント発症率および死亡率が低いことが報告されている。また、有酸素運動が血圧を低下させ高血圧発症を予防することも報告されている。しかし、身体活動強度が高いほど心血管疾患による死亡率が低い傾向にあることは広く知られているが、基本的には一般の健康な人々における報告が多く、身体活動レベルが一般の人々より低下している高齢者においても日常生活での身体活動度の大小が生命予後に及ぼす影響については十分検討されていないのが現状である。

今回、高齢者糖尿病患者を対象に「高齢者において Physical Activity の高い群に動脈硬化性疾患発症や高血圧、糖・脂質代謝異常が少ない」という仮説の基に、Physical Activity (生活活動強度) と様々な因子との関連を検討した。

#### B. 研究方法および結果

J-EDIT 研究に登録されている高齢者糖尿病患者のうちの男女合計 630 人において、登録時施行されたアンケート (登録時介入試験質問表) を用いて「生活活動強度 Physical activity」をスコア化し算出した。この Physical activity score は「Baecke questionnaire による Baecke 指数<sup>3)</sup>」に基づいて作成されており、Physical Activity Index を 3 つのコンポーネント (Work activity, Sports activity, Leisure-time activity) に分け、それぞれに対してスコアを算出する。さらに、その 3 つのスコアを合算し Total Physical activity score を算出し、下記の criteria の基づき 4 分位 (4 quartiles: Q1~Q4) に分けた。(詳細なスコア算出内容は割愛する。)

##### ①「Work Activity score index」の算出

仕事の有無が「2. いいえ」の場合はこのスコア (Work Activity score) は 0 点とし、「1. はい」の方はアンケートのスコアを用いて計算する。その平均スコアを以下の 4 段階 (4 quartiles: Q1~Q4) に分ける。

- 1) W-Q1: 平均スコア 1 未満
- 2) W-Q2: 平均スコア 1 以上 2.25 未満
- 3) W-Q3: 平均スコア 2.25 以上 2.875 未満
- 4) W-Q4: 平均スコア 2.875 以上

##### ②「Sports score index」の算出

定期的な運動やスポーツの有無が「2. いいえ」の場合はこのスコア (Sports score) は 0 点とし、「1. はい」の方は

運動暦や運動時間からスコアを算出する。その平均スコアを以下の4段階(4 quartiles: Q1~Q4)に分ける。

- 1) S-Q1:平均スコア 1.75 未満
- 2) S-Q2:平均スコア 1.75 以上 2.25 未満
- 3) S-Q3:平均スコア 2.25 以上 3 未満
- 4) S-Q4:平均スコア 3 以上

### ③「Leisure-time Activity score index」の算出

10の質問によるスコアから Leisure-time score の平均スコアを算出し、その平均スコアを以下の4段階(4 quartiles: Q1~Q4)に分ける。

- 1) L-Q1:平均スコア 2 未満
- 2) L-Q2:平均スコア 2 以上 2.25 未満
- 3) L-Q3:平均スコア 2.25 以上 2.75 未満
- 4) L-Q4:平均スコア 2.75 以上

### ④「Total Activity score index」の算出

①~③の3つのカテゴリーからのスコアを合算し、それを以下の4段階(4 quartiles: Q1~Q4)に分ける。

- 1) T-Q1:平均スコア 4.75 未満
- 2) T-Q2:平均スコア 4.75 以上 6.75 未満
- 3) T-Q3:平均スコア 6.75 以上 8 未満
- 4) T-Q4:平均スコア 8 以上

## <結果>

前期および後期高齢者の中で男女別に分け、それぞれの群において physical activity score の4分位毎に比較した。図1に示すように、Total physical activity とウエスト/ヒップ値との関連を見たところ、高齢者糖尿病患者であっても生活活動強度が高いほどウエスト径およびウエスト・ヒップ比が小さい傾向が確認された。その傾向は前期男性高齢者でより傾向がはっきりと認められた。各 physical activity (working/Sports/Leisure-time) 毎に検討したところ、強い関連性を示す要素は認めなかった。

BMI との相関を見たところ、傾向はウエスト径の結果に類似しており、physical activity score の高いほど BMI は低い傾向があり、特に前期男性高齢者に認められた(図2)。

次に、登録者のうちの男女 630 人を5つのメタボリックシンドローム診断基準を用いてメタボリックシンドローム群(MetS)および非メタボリックシンドローム群(non-MetS)を分類し、それぞれの群において physical activity score を算出した(図3)。各診断基準で分類したところ、それぞれ MetS 群と non-MetS 群の構成人数はかなり異なっていたが、どの診断基準を用いて分類しても MetS 群は Total physical activity が non-MetS 群に比べて低値であった。また、各 physical activity (working/Sports/Leisure-time) 毎に検討しても、Leisure-time activity score においては両群に大きな差は認められなかったが、working activity score および Sports activity score に関しては MetS 群の方が全ての診断基準において低い傾向が確認された(図4)。

## C. 考察と今後の計画

今回は、高齢者糖尿病患者の介入試験(J-EDIT)の登録時データをもとに生活活動強度 physical activity を中心に様々な因子との関連を検討した。特に、高齢者であっても Total physical activity の高い群において、よりウエスト径、およびウエスト・ヒップ比が小さかった傾向が認められ、さらに BMI も activity との逆相関の傾向にあった。その観点から「メタボリックシンドローム」に焦点を絞り、5つの診断基準を用いて physical activity score を比較検討した。摂取カロリー量が前期・後期高齢者または男女において、MetS 群と non-MetS 群において有意な差が認められなかったという結果も得られており、その結果も考慮すると、高齢者におけるメタボリックシンドロームの病態は、過剰な摂取カロリーが一番の原因ではなく、むしろ(運動も含めて)幅広い生活習慣の中での身体活動度によって非常に大きな影響を受ける可能性が推察される。さらに、カテゴリー別での検討においても、とくに Working や Sports などのより積極的に体を動かす分野のカテゴリーにおいて明らかに MetS 群において activity score が小さい傾向が認められたことも非常に興味深い結果であった。

一日歩行数では、平成15年国民健康・栄養調査によると、1万歩/日を基準とした場合、同シンドロームまたは予備軍のオッズ比は男性 4,000~5,999 歩/日で 1.8、3,999 歩/日以下では 1.57 であり、女性ではそれぞれ 1.45、1.50 と、男女とも歩数が少なくなればなるほど有意に高くなることが報告されている。また、Fordらによると、中等度以上の身体活動を行っていても、読書やテレビを見るなど座位時間(sedentary activity)が多くなると同シンドロームの予防効果が減少することが報告されている<sup>4,5)</sup>。その反面、中等度以上の身体活動が少なくても、sedentary activity 時間が少なければ予防効果は大きいことも示している。

また、今回の報告には結果を載せていないが、特に前期高齢者の男性群において、physical activity score が高い群ほどうつスケール GDS (Geriatric Depression score)が低い傾向が認められた。この傾向は、うつ傾向が強いほど身体活動度を高く維持できないという考え方が基本であると思われるが、逆に、高齢者の身体活動が「うつ」を予防する効果があることも報告されている<sup>6)</sup>。高齢者の精神状態も良好に維持出来ている上での生活活動度の維持・改善が、生涯にわたっての QOL の向上につながっていくと考えられる。

Manini TMらによる高齢者を対象とした研究では、日常生活動作ADLを通してエネルギーをより多く消費する高齢者は活動の少ない高齢者に比べて死亡率が低い報告がなされた<sup>7)</sup>。高齢者 70~82 歳 302 人に「二重標識水(DLW)を飲用させ、約6年のフォローアップしたところ、活動エネルギー消費量と身体活動度が高いことと、死亡リスクが低いことには相関あり、特にエネルギー消費レベルを三分位に分けて検討してみると、(性や年齢などの因子を

調整した後も)高エネルギー消費群は低い群よりも死亡リスクが32%低かった。さらに、どのような運動や労働の種類、特別な日常生活をしているかというよりも、それらの結果としてのエネルギー消費量自体が重要であることを示唆している。今回の我々の検討でも、Total physical activity scoreにおいてはウエスト径やBMI値などに傾向が認められたが、各カテゴリーにおける physical activity (working/Sports/Leisure-time)毎の検討では強い関連性は認めなかった。それらを考慮すると、高齢者においてはある一つの要素に専念した生活活動の重要性よりも、全体を通して幅広い分野に渡って生活活動強度を高く保持できていることが重要であることがわれわれの検討からも言えるのかもしれない。

今回の検討は登録時の横断調査であり、今後の課題として経年変化における脳心血管イベントの新規発症の有する群と有さない群で Baecke 指数を用いた身体活動度 physical activity score に大きな差異が存在するかの検討が必要がる。また、身体活動の構成要素として「強度」「頻度」「時間」の視点で、メタボリックシンドロームを構成する各危険因子との相関、またその構成因子の重複が身体活動度とどのような関連にあるのかを検討し、中壮年層で言われている関連と比較する必要があると思われる。

最後に、今回の解析に関して、飯室聡先生から多大な御協力を頂いた。

#### 【参考文献】

- 1) Evenson KR, Rosamond WD, Cai J, Toole JF, Hutchinson RG, Shahar E, Folsom AR. Physical Activity and Ischemic Stroke Risk. -The Atherosclerosis Risk in Communities Study-. *Stroke*. 1999;30:1333-1339.
- 2) Abbott RA, Harkness MA, Davies PS. Correlation of habitual physical activity levels with flow-mediated dilation of the brachial artery in 5-10 year old children. *Atherosclerosis*. 2002;160:233-239.
- 3) Pols MA, Peeters PH, Bueno-De-Mesquita HB, Ocke MC, Wentink CA, Kemper HC, Collette HJ. Validity and repeatability of a modified Baecke questionnaire on physical activity. *Int J Epidemiol*. 1995;24:381-388.
- 4) Ford ES, Kohl HW 3rd, Mokdad AH, Ajani UA. Ford et al. Sedentary behavior, physical activity, and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Obes Res*. 2005 ;13:608-614.
- 5) Bertrais S, Beyeme-Ondoua JP, Czernichow S, Galan P, Hercberg S, Oppert JM . Sedentary behaviors, physical activity, and metabolic syndrome in middle-aged French subjects. *Obes Res*. 2005;13:936-44.
- 6) Furukawa Y: Age differences in the effect of physical activity on depressive symptoms. *Psychol Aging*. 2004;19:346-351.
- 7) Manini TM. et al: Daily Activity Energy Expenditure and Mortality Among Older Adults. *JAMA*.

2006;296:171-179.

#### D. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Son BK, Kozaki K, Iijima K, Eto M, Nakano T, Akishita M, Ouchi Y. Gas6/Axl-PI3K/Akt pathway plays a central role in the effect of statins on inorganic phosphate-induced calcification of vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol*. 2007;556:1-8.
- 2) Son BK, Kozaki K, Iijima K, Eto M, Kojima T, Ota H, Senda Y, Maemura K, Nakano T, Akishita M, Ouchi Y. Statin Protects Human Aortic Smooth Muscle Cells from Inorganic Phosphate-induced Calcification by Restoring Gas6-Axl Survival Pathway. *Circ Res*. 2006;98:1024-1031.
- 3) Ota H, Tokunaga E, Chang K, Hikasa M, Iijima K, Eto M, Kozaki K, Akishita M, Ouchi Y, Kaneki M. Sirt1 inhibitor, Sirtinol, induces senescence-like growth arrest with attenuated Ras-MAPK signaling in human cancer cells. *Oncogene*. 2006;25(2):176-185.
- 4) Eto M, Toba K, Akishita M, Kozaki K, Watanabe T, Kim S, Hashimoto M, Ako J, Iijima K, Sudoh N, Yoshizumi M, Ouchi Y. Impact of blood pressure variability on cardiovascular events in elderly patients with hypertension. *Hypertens Res*. 2005 ;28(1):1-7.
- 5) Ohike Y, Kozaki K, Iijima K, Eto M, Kojima T, Ohga E, Santa T, Imai K, Hashimoto M, Yoshizumi M, Ouchi Y. Amelioration of vascular endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome by nasal continuous positive airway pressure—possible involvement of nitric oxide and asymmetric NG, NG-dimethylarginine. *Circ J*. 2005;69(2):221-6.

##### 2. 学会発表

- 1) 飯島勝矢、伊藤友紀、孫輔卿、江頭正人、大池裕美子、小島太郎、大田秀隆、小林貴、秋下雅弘、大内尉義 プラバスタチンの腎不全ラットモデルにおける大動脈石灰化抑制作用 Pravastatin inhibits aortic calcification in uremic rats induced by adenine diet. 日本動脈硬化学会総会・学術集会 2006年6月東京
- 2) Iijima K, Ito Y, Son BK, Eto M, Ogawa S, Ohike Y, Kojima T, Ota H, Hashimoto H, Yamada Y, Fukai S, Akishita M, Ouchi Y. Angiotensin-II Receptor Blocker Enhances the Inhibitory Effect of Statins on Vascular Calcification in Uremic Rats Induced by Adenine Diet. 日本循環器学会学術集会 2007年3月神戸

#### E. 健康危険情報

なし

F. 知的財産権の出願、登録状況  
なし