

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。

⑥女性ではMetS群においてADL低下(老研式)が認められた。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。また血糖管理の関与が示唆された。

⑥MetSの有無では、認知機能では有意差を認めなかったが、MetS群で高血圧と関連を示され、脳血管病変の解析が必要と考えられた。

以上から、診断基準により結果には多少の差異は見られるが、概略すると高齢者糖尿病のMetSでは、血管合併症がより進行しており、ADL低下との関連が示された。リスクの集積により、より血管合併症が増加しADLの低下を来たしうる可能性を示唆する結果であった。

E. 結論

高齢者糖尿病において、MetSは高頻度に見られ、血管合併症が進行していた。さらにADL低下との関連が示された。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。本研究では高齢者で糖尿病をすでに有するものを対象としているため、メタボリックシンドロームの結果については更なる解析が必要である。

F. 健康危惧情報 特にありません。

G. 研究発表

1. 論文発表

Harada N, Maniwa Y, Yoshimura M, Nagata M, Hamada H, Yokono K, Okita Y. E1B-deleted adenovirus replicates in p53-deficient lung cancer cells due to the absence of apoptosis. *Oncol Rep.* 2005 Nov;14(5):1155-63.

Danawati CW, Nagata M, Moriyama H, Hara K, Yasuda H, Nakayama M, Kotani R, Yamada K, Sakata M, Kurohara M, Wiyono P, Asdie H, Sakaue M, Taniguchi H, Yokono K. A possible association of Pro12Ala polymorphism in peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 gene with obesity in native Javanese in Indonesia. *Diabetes Metab Res Rev.* 2005 Sep-Oct;21(5):465-9.

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 22 :376-84, 2006

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

1) 第47回日本老年医学会学術集会(平成17年6月15-17日) 糖尿病と未病(神戸大学大学院医学系研究科老年内科) 永田正男

2) 第24回日本老年医学会総会・第47回日本老年医学会学術集会(平成17年6月15-17日) 高齢者における総頸動脈血流量の臨床的意義について(神戸大学大学院医学系研究科老年内科) 奥町恭代、永田正男、神田水鈴、芳野 弘、黒原みどり、坂田宗昭。安田尚史、森山啓明、原 賢太、横野浩一

3) 第47回日本老年医学会学術集会(平成17年6月15-17日) 無グルコース時の海馬神経細胞のエネルギー代謝についての基礎研究(神戸大学老年内科) 向田善之、櫻井 孝、明寄太一、高田俊宏、横野浩一

4) 第24回日本老年医学会総会・第24回日本老年医学会総会・第47回日本老年医学会学術集会(平成17年6月15-17日) 高齢者糖尿病患者における腎症の臨床的検討(神戸大学大学院医学系研究科老年内科) 神田水鈴、黒原みどり、安田尚史、原 賢太、櫻井 孝、岡野裕行、永田正男、横野浩一(保健管理センター) 藤平和弘、馬場久光

5) 第48回日本糖尿病学会年次学術集会(平成17年5月12-14日) 急性・慢性高血糖における脳穿通枝動脈の拡張性について(神戸大学大学院医学系研究科老年内科学) 櫻井 孝、横野浩一

6) 第48回日本糖尿病学会年次学術集会(平成17年5月12-14日) ラット海馬切片培養における低血糖およびβアミロ

イドによる神経障害について（神戸大学大学院医学系研究科老年内科学）櫻井孝、宋秀珍、横野浩一（神戸大学大学院保健学科）呉 斌

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)

J-EDIT 登録時の MMSE の解析による高齢糖尿病患者の認知機能低下の危険因子
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

J-EDIT の登録時における認知機能検査 MMSE の結果について解析し、高齢糖尿病患者の認知機能低下に関連する因子をあきらかにした。

高齢糖尿病患者においては、高年齢であること、抑うつ度が高いこと、脳血管障害の既往があること、血清アルブミン値が低いことが有意に認知機能低下と関連することがあきらかになった。

A. 研究目的

高齢糖尿病患者においては、認知機能低下や認知症の発症のリスクが高いことはこれまで多くの研究によって示されてきた(1)。我々も外来通院中の非認知症高齢糖尿病患者にたいして詳細な認知機能を施行することによって、高齢糖尿病患者においては、非糖尿病患者と比較して軽度の認知機能低下があることを報告した(2)。しかしながら、これまでのところ認知機能低下がおこる機序については、さまざまな仮説が提唱されているものの、不明な点が多い。

今回我々は、高齢者を対象とした前向き大規模臨床介入研究 (Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial, JEDIT) の登録時に施行された認知機能のスクリーニ

ング検査である Mini-Mental State Examination (MMSE) の得点の低下に関連する臨床的な指標を特定するための解析を行った。

B. 研究方法

登録時には、緒検査値(体重、BMI、血圧、HbA1c、血清脂質、血清アルブミン値など)、治療法、糖尿病性細小血管症、動脈硬化性血管障害、基本的 ADL、東京都老人総合研究所式活動能力指標、抑うつ度(GDS-15)、嗜好品の摂取などともに、認知機能評価として Mini-Mental State Examination (MMSE) (3) を用いた。

認知症スクリーニングのための MMSE の一般的なカットオフである 23/24 で対象

者を2群にわけた。各変数についてMMSE23点以下となることを目的変数としてロジスティック回帰分析を行い、有意となった因子によって多重ロジスティック回帰分析を行なった。

(倫理面への配慮)

EIT参加者には研究内容につき十分な説明を行った後、文書による同意を頂いている。データについては、匿名で処理され個人が特定されないように配慮した。

C. 研究結果

MMSEの得点は、満点の30点が全体の38.8%で、一般的な認知症スクリーニングのカットオフである23点以下は6.5%であった。多重ロジスティック回帰分析の結果、MMSEの低得点と有意な関連があった因子は、高年齢(odds ratio (OR) = 1.079; 95% confidence interval (CI) = 1.011-1.150)、抑うつ度のスケールであるGDS 15の高得点(=抑うつ度が高い)(OR = 1.139; 95% CI = 1.045-1.243)、血清アルブミンの低値 (OR = 0.336; 95% CI = 0.174-0.745)、脳血管障害の既往 (OR = 3.011; 95% CI = 1.578-5.748) であった。

D. 考察

今回の検討では、高齢糖尿病患者において、一般的な認知症のスクリーニングのカットオフである23点以下の得点と関

連のある因子があきらかになった。

最もオッズ比が大きかったのは脳血管障害の既往であり、このことから、高齢糖尿病患者の認知機能低下を防ぐためには脳卒中の予防が第一に重要であると考えられる。少なくとも中年期の糖尿病患者においては、降圧治療やスタチン剤による高コレステロール血症治療によって脳卒中が予防されうことは多くの研究が示しており、中年期からの厳格な血糖、血圧、脂質のコントロールによって脳血管障害の予防をはかることが重要であろう。一方では、高齢になってからもこれらのエビデンスがそのまま当てはまるか否かについては更なる検討が必要であろう。

血清アルブミン値の低下も比較的強い関連が示されたが、認知機能低下に関連する機序は今回の検討からは不明である。MMSE低得点群の血清アルブミン値は平均 4.06 ± 0.46 g/dlと正常範囲内であり、低栄養の関与は考えにくい。正常範囲内のアルブミン低値は、心血管イベントの危険因子であるとの報告や(4)、TNF- α などの炎症性サイトカインは肝臓におけるアルブミンの産生を抑制するとの報告もある(5)。今回の結果も慢性炎症状態やそれによる動脈硬化の進行との関連がある可能性があると考えられる。

また、抑うつ度のスクリーニングテストであるGDS15の高得点で表される抑うつ度

の強さも、認知機能の低下と関連があることが示された。高齢糖尿病患者では一般高齢者よりも抑うつ度が高いことはよく知られているが、うつに対する治療は充分に行なわれていないことも多い。今回の検討で、抑うつと認知機能の低下が関連していることが示されたことによって、高齢糖尿病患者の抑うつへの介入がさらに重要になったといえる。

この検討では、早朝空腹時血糖、HbA1c、血清インスリン値など血糖コントロールに関連する因子は認知機能低下との有意な関連が示されなかった。

JEDITの登録者の平均HbA1cは8%を越えており、比較的血糖コントロールの不良な集団である。従って、今回の解析結果を単純に糖尿病患者全般にあてはめることはできない。事実、血糖コントロールと認知機能との関連を示唆する報告もあり(6)、血糖コントロールと認知機能低下との関連についてはさらに検討が必要である

今回の検討では、高齢糖尿病患者の認知症の予防のためには、早期からの脳卒中の予防が第一と考えられるが、今後さらに血清アルブミンの低下と認知機能低下との関連の機序について解明することが、新たな治療法の開発につながる可能性もあると考えられる。

E. 結論

高齢糖尿病患者においては、高年齢で

あること、身長が低いこと、脳血管障害の既往があること、血清アルブミン値が低いことが有意に認知機能低下と関連することがあきらかになった。今後さらに検討を加え、認知機能低下を防止するための方策をみいだす必要がある。

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 Complicat*. 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. Inhibition of albumin synthesis in chronic diseases: molecular mechanisms. *J Clin Gastroenterol.* 39(4 Suppl 2):S143-6, 2005
- (6) 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. 健康危険情報
特になし

G. 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 D₂ receptor has a role in memory function.

Implications for dopamine-acetylcholine interaction in the ventral hippocampus. *Psychopharmacology* 2005, 182(2):253-61

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

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, Oyun, 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

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—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

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、
Khookhor 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、200
6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、
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

高齢Ⅱ型糖尿病患者における認知機能に関する研究

—インスリン抵抗性と認知機能および運動療法による影響について—

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、高次脳機能検査（視覚的注意力・語彙流暢性）を行い、インスリン抵抗性や血糖コントロールとの関連性を評価した。インスリン抵抗性の高い群で視覚性注意力が低下している傾向があったが、語彙流暢性には相関傾向はなかった。この対象者を運動療法群と非運動群に分けて1年後の認知機能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。

A. 研究目的

Ⅱ型糖尿病の主病態はインスリン抵抗性であり、その病態の改善が糖尿病治療の根幹となる。治療の3本柱は食事・運動・薬物であるが、速効性が乏しく指導に根気と手間がかかることなどの理由で、薬物治療に比べると食事療法や運動療法は敬遠されがちである。生活習慣病の名の通り、生活習慣の改善がその予防に有効であり重要であることは、近年の大規模臨床研究が示したとおりである。

Ⅱ型糖尿病における血糖管理の重要性は、血管合併症のみならず認知機能の維持の上でも大切であることが近年強調されつつある。糖尿病に伴う認知機能低下がインスリン抵抗性に基づくのか、血糖コントロールに基づくのかは明らかでない結論には至っていない。また、インスリン抵抗性と血糖コントロールの各因子が、認知機能のいかなる領域と関連するか

についても今後の研究が必要である。

我々は認知機能障害がないと考えられるⅡ型糖尿病患者を対象に、インスリン抵抗性や血糖コントロールと Executive function の関連を検討した。また、血糖コントロール改善効果のある運動療法が、認知機能へ影響を及ぼすか否かについて、運動介入をした群としなかった群に分けて1年後に評価検討した。

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 10 名（男 5 名と女 5 名）である。ただし、インスリン抵抗性評価に HOMA-R を用いたため、インスリン治療の 1 名は、認知機能とインスリン抵抗性の相関性調査からは除いた。

【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) 血糖値、インスリン値、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】

インスリン抵抗性(HOMA-R)と各認知機能検査結果との相関性については、Spearman の順位相関で検討し、認知機能検査の変化については 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

対象者10名の治療の内訳は、内服治療を行っている者が7名と食事療法のみのが2名、インスリン治療者が1名であった。平均年齢は 72.1 ± 3.6 歳、教育歴は 9.5 ± 2.6 年、罹病期間は 10.3 ± 8.0 年であった。

インスリン治療者1名を除く9名で、空腹時インスリン値、HOMA-R と各認知機能との相関性を検討したところ、Visual Search とは $p=0.058$ 、 $p=0.098$ (空腹時インスリン、HOMA-R の順で以下同様)、Trail Making Test A とは $p=0.030$ 、 $p=0.090$ 、Verbal Fluency とは $p=0.647$ 、 $p=0.580$ の結果で、視覚性注意力とインスリン抵抗性の相関傾向が認められた

(図1)が、語彙流暢性とは相関性が認められなかった。

次に10名の対象者を運動療法参加者と運動療法は行わない対照者に分け、1年後に同様の認知機能検査を行った。年齢において、対照群が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 $6.4 \pm 1.0\%$ 、対照群で $6.7 \pm 1.2\%$ 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

脳の課題処理速度は、加齢とともに遅くなる。我々が対象にした、高齢期糖尿病患者においては、インスリン抵抗性が高い者ほどその機能は低下していた。糖尿病のない被験者を対象にした研究報告があり、脳の Executive function はインスリン抵抗性が独立した因子として影響しうることを示唆している。インスリン抵抗性と脳機能に介在する機構についてはまだ明らかではないが、白質病変や抑うつとの関連が推測されている。

我々は10名の被験者を対象に、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と、特に運動指導を行わなかった対照群に分け1年後の認知機能の検査を行った。運動群では対照群に比べて、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%以上参加していたが、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

1. 佐竹昭介、桑島 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

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

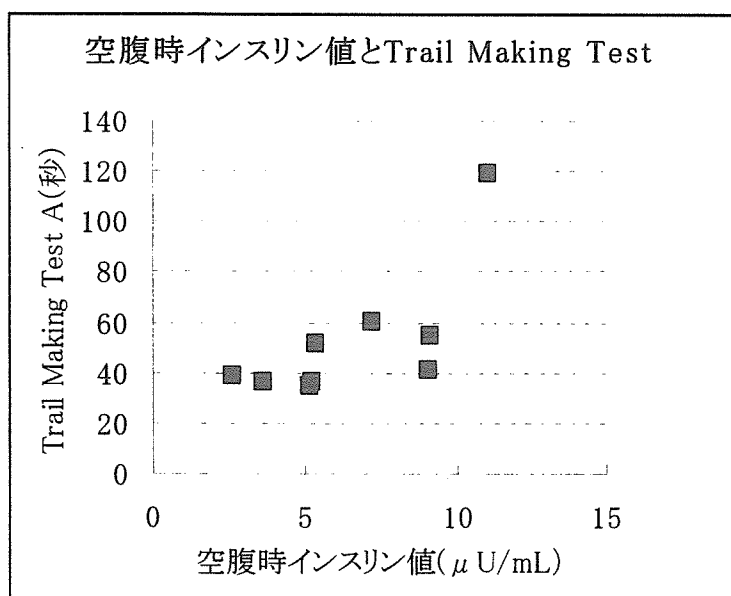
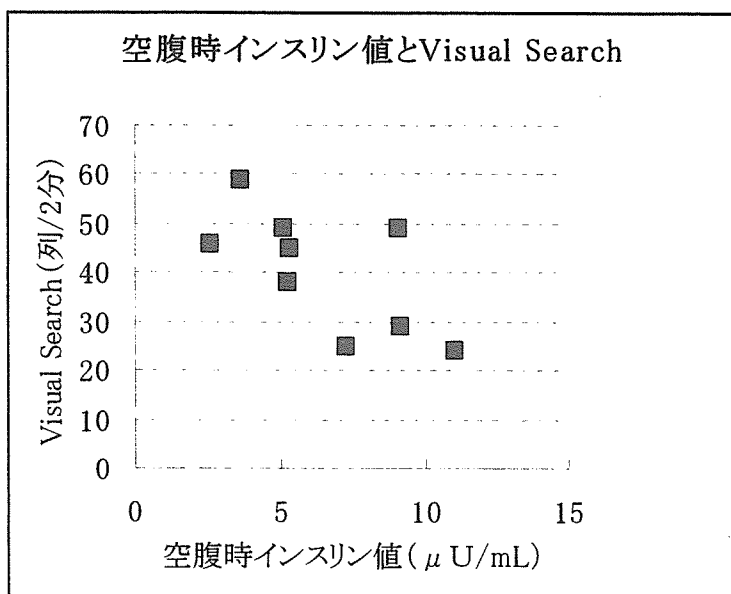


図1:空腹時インスリン値と視覚的注意力

空腹時インスリン値と Visual Search(上)と、空腹時インスリン値と Trail Making Test A(下)の関連性を示す。

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 ²)	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。)

グリベンクラミドおよびグリクラジドの投与方法に関する検討 —1回および2分割投与時の血糖日内変動からの比較—

分担研究者

大庭建三 (日本医科大学老人科教授)
木川好章 (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】多剤併用の機会の多い高齢者にとって服薬方法の単純化は服薬コンプライアンスを高める上に重要である。スルホニル尿素薬のグリベンクラミド (GC) およびグリクラジド (GZ) の中等量の朝1回投与と朝夕2回分割投与による投与方法の差により血糖コントロールに差がみられるか否かを血糖日内変動から検討した。さらに両剤による血糖日内変動の差異についても比較検討した。

【方法】入院2型高齢糖尿病患者について、退院約1週間前の血糖コントロールの安定した時期にGC 5mg/日 (n=9) およびGZ 80mg/日 (n=9) を朝夕2分割投与時の血糖日内変動を測定、その後朝1回投与に切り替えて4~7日後に血糖日内変動を測定した。血糖日内変動は各食前および各食後2時間、午前0時、2時、3時、4時、6時および翌朝8時の計12ポイントを測定。同時に血清IRI値を測定。【結果】①GC群において朝夕2分割投与と朝1回投与時の血糖値およびIRI値のいずれも全ての時間帯において両群間に有意差はなかった。また血糖総面積にも差がなかった。②GZ群において朝夕2分割投与と朝1回投与時の血糖値およびIRI値のいずれも全ての時間帯において両群間に有意差はなかった。また血糖総面積にも差がなかった。③GC群において、朝夕2分割投与時の6時血糖値、朝1回投与時の午前3時、4時および6時血糖値のいずれもそれぞれの朝食前血糖値よりも有意に低値であった。④GZ群において、朝1回投与群および朝夕2分割投与群のいずれにおいても、朝食前血糖値は深夜から早朝にかけての各時間帯血糖値と有意差はなかった。

【結論】GCおよびGZの中等量の投与の朝1回投与および朝夕2分割投与時の血糖曲線に差はなかった。GCは深夜から早朝にかけての時間帯血糖値が空腹時血糖値よりも低下する傾向がみられた。

A. A. 研究目的

糖尿病性細小血管症のみならず、大血管障害の発症進展予防にも血糖コントロールが重要であることは高齢者でも同様である^{1,2)}。2型糖尿病患者における経口血糖降下薬療法は、古くから用いられてきたスルホニル尿素 (SU) 薬とビグアナイド薬に加え、最近では α -グルコシダーゼ阻害薬、チアゾリジン誘導体、グリニド製剤が使用可能となったことでその薬剤選択の幅は大きく広がっている。しかし、その中で SU 薬は最もその使用の歴史が長く、安定したインスリン分泌作用と血糖降下作用を有し、現在でも中等症以上の2型糖尿病の第一選択薬として広く用いられている。

高齢者糖尿病患者は糖尿病合併症のみならず、多くの疾患を合併することが特徴である。従って、その服薬薬剤数も多くなることから、服薬方法の単純化はそのコンプライアンスを高める上に重要である。本研究では、多くの SU 薬の中でも、繁用されているグリベンクラミド (GC) およびグリクラジド (GZ) の2剤について、中等量の朝1回投与と朝夕2回分割投与による投与法の差により血糖コントロールに差がみられるか否かを血糖日内変動から検討した。さらに両剤による血糖日内変動の差異についても比較検討した。

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、退院約1週間前の血糖コントロールの安定した時期にグリベンクラミド5mg およびグリクラジド80mg を朝夕2回分割投与で治療され、血糖および血清インスリン (IRI) 値の日内変動を測定した65歳以上の2型糖尿病患者、各々9例、計18例である。その後、いずれの SU 薬も朝1回投与に切り替えて4~7

日後に再度血糖および IRI 値の日内変動を測定した。この間に併用薬剤の追加、変更や投与量の変更は行わなかった。胃切除の既往例、肝機能障害例および血清クレアチニン1.2mg/dl 以上の腎機能障害例は対象から除外した。

2型糖尿病の診断は機会を別にして測定された空腹時血糖値がいずれも126mg/dl 以上であることを確認した症例とした³⁾。

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。血糖値およびは朝食前(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2時、午前3時、午前4時、午前6時および翌朝の朝食前血糖値(8時)の計12回測定した。血糖総面積として8時から翌朝8時までの血糖曲線下で囲まれる総面積を求めた。

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)²で求めた。血糖値は静脈血漿、オートアナライザー法、HbA_{1c}はHPLC法、血清IRIおよび尿中CPRはRIA法にて測定した。

統計は、平均値の差の検討は2群間の場合にはStudent t testまたはpaired t testを、比率の検討は χ^2 検定を用いた。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

Table 1にGC群およびGZ群の背景因子を示した。年齢、性、BMI、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およびHbA_{1c}のそれぞれ平均値または頻度には2群間に差はなかった。糖尿病罹病年数はGZ群がGC群に比し有意に短かった(10.3±7.2 vs. 17.9±9.5; P=0.075)。

図1にGC群において朝夕2分割投与と朝1回投与時の血糖値および血清IRI値の日内変動を示した。血糖および血清IRI値のいずれも全ての時間帯において両群間に有意差はなかった。また血糖総面積にも差がなかった。図2にGZ群において朝夕2分割投与と朝1回投与時の血糖および血清IRI値の日内変動を示した。血糖および血清IRI値のいずれも全ての時間帯において両群間に有意差はなかった。また血糖総面積にも差がなかった。GC群において、朝夕2分割投与時の6時血糖値、朝1回投与時の午前3時、4時および6時血糖値のいずれもそれぞれの朝食前血糖値よりも有意に低値であった(いずれもP<0.05)。GZ群において、朝1回投与群および朝夕2分割投与群のいずれにおいても、朝食前血糖値は深夜から早朝にかけての各時間帯血糖値と有意差はなかった。

D. 考察

GCおよびGZのいずれの薬剤も中等量の投与の朝1回投与および朝夕2分割投与時の血糖およびIRI曲線に差はなかった。この事実は、両剤の中等量の投与に際しては朝1回でも朝夕の分割投与でもその効果に差がないことを示している。

GCやGZのように薬効時間が16~24時間のものは朝1回投与が可能であり、高用量を用いる時のみ分割投与を行うとする意見もあるが⁴⁾、本邦でも欧米でも多くの成書には朝1回ないしは分割投与が可能とされており明確な投与法は確立されていない。SU薬の至適投与量は製剤により種々であるが、SU薬の投与量とその薬効が用量依存性であるとする明

確な証拠はない。むしろ、その最大効果は従来推奨されていた投与量の半量で効果が得られるとする報告もある^{5,6)}。近年、これらの事実に加え、SU薬の長期にわたる高用量投与が膵β細胞機能の疲弊⁷⁾や膵β細胞のアポトーシス⁸⁾もたらす可能性も指摘されており、SU薬は少量から中等量までの投与量を勧める意見が強くなっている。事実、著者ら⁹⁾は、多くの日本人の高齢2型糖尿病患者の血糖コントロールがSU薬の少量から中等量で可能であることを明らかにしている。

本結果は、高齢2型患者において中等量のグリベンクラミドおよびグリクラジドは朝1回投与でも、朝夕2分割投与でもその血糖降下作用に差はなく、いずれの投与方法でも良いことを示唆している。これは多剤併用の機会の多い高齢者の服薬コンプライアンスを高める意味からも重要である。

松田ら¹⁰⁾は、著者ら同様に5例の2型糖尿病患者についてグリベンクラミド5mgを朝1回投与時と朝夕2分割投与時の血糖日内変動を比較検討している。血糖値に関しては、著者らの成績同様にそのほとんどの時間帯において両群間に差は見られていないが、深夜の血糖値のみが朝1回投与群に比して朝夕2分割投与群で有意に低値となっている。しかし、血清IRI値の変動は著者らと同様にいずれの時間帯値も両群に差はみられていない。この血糖値の差がみられた要因については考察されていない。この問題の解決のためには、症例を増やしさらに検討すべき課題と考えられる。

本研究において、GCは深夜から早朝の時間帯血糖値が空腹時血糖値よりも低下する傾向がみられたが、GZはこのような現象がみられなかった。

SU薬治療の上で低血糖は最も重要な問題点の一つである¹¹⁾。特に、高齢者に低血糖が起

こりやすく、しかもそれによってもたらされる障害の危険度は若壮年者に比しはるかに高いことが知られている^{12,13)}。したがって SU 薬の選択において、低血糖のリスクの低い薬剤の選択は高齢糖尿病患者においては特に重要である。多くの SU 薬の中でもグリベンクラミドのような長時間作用型のもは、グリクラジド、グリピジド（本邦未発売）、トルブタミドといった短時間作用型に比して低血糖が高頻度であることはよく知られている¹¹⁾。

事実、グリクラジドはグリベンクラミドに比し、その低血糖発現頻度は明らかに低率である^{14,15)}。著者ら¹⁶⁾は入院高齢 2 型糖尿病患者で、グリベンクラミドまたはグリクラジド単独療法で空腹時血糖値が 100 から 139mg/dl にコントロールされた状態で血糖日内変動を検討したところ、各食前と各食後 2 時間および午前 0 時、3 時、6 時、翌朝午前 8 時の計 10 ポイントの血糖値なかで少なくとも 1 ポイント以上の時間帯血糖値が 80mg/dl 未満を示した頻度は、グリベンクラミドが 42 例中の 14 例、33%であったのに対し、グリクラジド群では 32 例中 3 例、9%と有意にグリクラジド群で低率であった。このことから、高齢 2 型糖尿病における血糖日内変動から見ても、グリベンクラミドに比してグリクラジドの安全性が高いことを確認している。この要因が薬剤の薬効の差であるのか、それとも投与方法の差であるのかは、朝 1 回投与群と朝夕 2 分割投与群の薬用量に差があり、比較検討し得なかった。本研究結果は、その要因の一部に薬剤間の薬力学的差異が関与していることを示唆している。しかし、血清 IRI 値の変動には GC 群と GC 群の間に差はみられなかった。この要因は不明であるが、血清 IRI の測定時間の問題も考えられ、よりきめ細かな測定や、尿中 CPR の測定などによる検討が必要と考えられる。

結論

GC および GZ の中等量の投与の朝 1 回投与および朝夕 2 分割投与時の血糖曲線に差はなかった。GC は深夜から早朝にかけての時間帯血糖値が空腹時血糖値よりも低下する傾向がみられた。

参考文献

- 1) Katakura M, Naka M, Kondo T et al. Prospective analysis of mortality, morbidity, and risk factors in elderly diabetic subjects. *Diabetes Care* 2003; 26: 638-644.
- 2) Araki A, Ito H, Hattori A et al. Risk factors for development of retinopathy in elderly Japanese patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993; 16: 1184-1186.
- 3) The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-1197.
- 4) Lebovitz HE. Oral antidiabetic agents. In: Kahn CR, Weir GC eds. *Joslin's Diabetes Mellitus*. Philadelphia: Lea and Febiger, 1994; 508-529.
- 5) Simonson DC, Kourides IA, Feinglos M, Shamoon H, Fischette CT. Efficacy, safety, and dose-response characteristics of glipizide gastrointestinal therapeutic system on glycemic control and insulin secretion in NIDDM: results of two multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trials: The Glipized Gastrointestinal Therapeutic System Study Group. *Diabetes Care* 1997; 20: 597-606.
- 6) Stenman S, Melander A, Groop PH, Groop LC. What is the benefit of increasing the sulfonylurea dose? *Ann Intern Med* 1993; 118: 169-172.
- 7) Rustenbeck I. Desensitization of insulin secretion. *Biochem Pharmacol* 2002; 63: 1921-1935.
- 8) Efanova IB, Zaitsev SV, Zhivotovsky B et al. Glucose and tolbutamide induce apoptosis in pancreatic B-cell; a process dependent on intracellular Ca^{2+}

- concentration. *J Biol Chem* 1998; 273: 33501-33507.
- 9) Magata Y, Oba K, Inuzuka Y, Nakano H: Aging per se does not influence postprandial glucose levels in type 2 diabetes. *Geriatr and Gerontol Int* 2005; 5: 146-151.
 - 10) 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.
 - 11) Van Staa T, Abenham L, Monette J. J. Rate of hypoglycaemia in users of sulphonylureas. *Clin Epidemiol* 1977; 50: 735-741.
 - 12) 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.
 - 13) Henry R, Edelman SV. Advances in treatment of type II diabetes mellitus in the elderly. *Geriatrics* 1992; 47: 24-30.
 - 14) 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.
 - 15) Seltzer HS. Drug induced hypoglycaemia, a review of 1418 cases. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; 18: 163-183.
 - 16) Oba K, Inuzuka Y, Yamashita-Onodera N et al. 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.
- 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.
 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テ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、潤瀉由美子、山下直子、増谷祐人、
 - 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、山田幸弘、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—。 *Geriatr 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

- 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、山田幸弘、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、澗瀉由美子、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一。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一。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、渡邊健太郎、犬塚有紀、鈴木達也、中野博司、大庭建三：ウェ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、渡邊健太郎、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