

200928006A

厚生労働科学研究費補助金

糖尿病戦略等研究事業

糖尿病患者における心血管イベント発症に関する後ろ向き

コホートに関する研究

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 林 登志雄

平成 22 (2010) 年 3 月

目次

I.総括研究報告	・・・・・・・・・・	1
糖尿病患者における心血管イベント発症に関する後ろ向きコホートに関する研究		
林 登志雄	・・・・・・・・・・	1
II.分担研究報告	・・・・・・・・・・	7
1. 高齢糖尿病患者における低栄養と動脈硬化、認知機能低下および		
心血管死亡との関連	井藤 英喜	・・・・・・・・・・7
2. 後ろ向きコホート調査・薬物療法・相互作用検討に関する研究		
渡邊 裕司	・・・・・・・・・・	16
3. 糖尿病患者の血管内皮機能に及ぼす statin 治療の影響		
服部 良之	・・・・・・・・・・	21
4. 糖尿病合併アルツハイマー病患者の認知機能に関する研究		
大類 孝	・・・・・・・・・・	23
5. 千葉県における糖尿病患者における心血管イベント発症に関する		
後ろ向きコホートに関する研究	横手幸太郎	・・・・・・・・・・26
6. 医工連携による血管機能・構造異常検出の試み		
吉栖 正生	・・・・・・・・・・	34
7. 2型糖尿病患者における各種脂質検査値の冠動脈イベント予測指標としての意義		
曾根 博仁	・・・・・・・・・・	36
8. 糖尿病患者における心血管イベント発症に関する後ろ向きコホートに関する研究		
川嶋成乃亮	・・・・・・・・・・	45
9. ケース・コホート研究の正しい統計解析の前提としての研究デザイン		
久保田 潔	・・・・・・・・・・	46
10. 糖尿病患者における心血管イベント発症に関する医療経済評価に関する研究		
佐藤貴一郎	・・・・・・・・・・	60
11. 研究成果での国立国際医療センターでのデータ登録		
能登 洋	・・・・・・・・・・	63
12. 高齢糖尿病患者の認知機能低下に関する因子		
梅垣 宏行	・・・・・・・・・・	65
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	・・・・・・・・・・	67
IV. 研究成果の刊行物・別刷	・・・・・・・・・・	69

I. 総括研究報告

厚生科学研究費補助金(循環器疾患等生活習慣病対策総合事業)総括研究報告書

主任研究者 林 登志雄(名古屋大学医学部附属病院 老年内科 講師)

糖尿病患者における心血管イベント発症に関する後ろ向きコホートに関する研究

研究要旨

我々は平成 16-18 年度厚生労働総合研究事業「各種高脂血症薬の糖尿病合併心血管病の発症進展予防効果」(井口前名大病院長班長)を施行した。内分泌, 循環器, 老年科, 臨床薬理学, 薬剤疫学等の専門家が参加, 16 年度に全国 40 関連病院より自立2型糖尿病患者 4014 名を登録した。19年春2年経過時まで虚血性心疾患, 脳血管障害の発症, 入院, インターベンション及び全死亡を評価した。本コホート研究を後ろ向きに検討し本邦最大規模の糖尿病研究として完遂させる。一部成績を国際医療センター糖尿病情報センターに登録すべく, 初年度研究を進めた。当該研究では心血管障害, 生活習慣因子(脂質, 血圧, 肥満, 喫煙)及び治療経過(糖尿病, 高血圧症, 脂質異常症)を年代別(45-84 歳まで), 性別に分析する。これまで2年間での症例補足率は94%で, 先行する糖尿病研究の補足率(50-70%)も考慮し, 班員の東大久保田教授にケースコホート研究を提唱頂いた。今年度は初診年度の調査及び平成 19, 20 年度のイベント発症記録を後ろ向きに検討し86%の回収を得た。20 年度までのイベント発症例(約 180 名)とサブコホートの一部につき, 3大合併症, 血管合併症, 合併生活習慣病の成績, 治療経過を含む, 詳細調査を施行した。

分担研究者

井藤英喜 東京都健康長寿医療センター長・老年科学
渡邊裕司 浜松医科大学・臨床薬理学教授
服部良之 独協医科大学医学部・内分泌代謝学教授
大類孝 東北大学大学院医学系研究科・老年科学准教授
横手幸太郎 千葉大学大学院医学研究院・分子内科教授
吉栖正生 広島大学大学院医歯薬研究科・循環病態学教授
曾根博仁 筑波大学大学院人間総合科学研究科教授
川嶋成乃亮 中津掖済会病院副院長・総合診療科
久保田潔 東京大学大学院医学研究科・薬剤疫学教授
佐藤貴一郎 国際医療福祉大学・医療経営管理学教授
能登洋 国立国際医療センター・医療連携統括室室長
梅垣宏行 名古屋大学医学部附属病院・老年内科

A. 研究目的

(1)目的, 必要性: 生活習慣の変化や高齢化に伴い増えている糖尿病は, IHD や CVD の危険因子として生命に影響し, 網膜症や腎症等の合併症はQOLを低下させる。高齢化社会に適合した糖尿病データの集解析が必要である。我々のコホート研究を後ろ向きに初診時からデータベース化し本邦最大規模の糖尿病観察研究とし臨床貢

献する事を目的とする。国際医療センター糖尿病情報センターに登録する。

(2) 現在までの研究: 16-18年度厚労省循環器疾患等総合研究事業「各種高脂血症薬の糖尿病合併心血管病の発症進展予防効果」(井口昭久前名大病院長班長)を施行した。内分泌, 循環器, 老年科, 臨床薬理学, 薬剤疫学, 医療経済学の専門医(家)が参加し, 全国40病院より自立2型糖尿病患者4014名, 耐糖能異常者308名, 正常血糖者1122名を登録し19年春, 2年経過時まで観察した。IHD, CVDの発症, 入院及び全死亡を後期高齢者(糖尿病:968名)を含めて観察した。初年度英文誌1報, 2年度成績を3報に掲載又は投稿した。LDL(80mg/dlからIHDのリスク, HDLや治療薬のIHD, CVDリスクに年代差(45-84歳, 10年毎), 性差を認めた。

(3) 期間内にどこまで明らかにするか 後ろ向き研究として初診時からの記録と19-21年度成績をみる。累計で心血管病15%, 3大合併症25%程と予測され罹患病期, 3大合併症発症進展, 脂質, 血圧, 喫煙, インスリン抵抗性の心血管病への関与を年代別, 性別に分析する。医療経済評価にて生活習慣危険度を数値化し指摘治療を提案する。

(4) 特色 糖尿病患者4000名の検討は本邦最大規模で、

更に16-18年度、臨床研究基盤整備推進研究にも指定頂き2年経過時追跡率は94.3%と高い。登録時平均年齢67歳(45-83歳,自立者)で心脳血管病発症率が年2.2%と高い。加えて前回研究が最近で、高追跡率を維持し、新規薬剤も含む治療、生活習慣を評価し、現代医療に応用できる。壮年期、閉経前から後期高齢者まで様々な病態の糖尿病患者を、臨床薬理学, 医療経済学, 薬剤疫学の専門家が解析する。安全管理モニターも設置し現行様式での被験者同意もとれている。加齢,性差,認知症, 医療費等,健康長寿も見据え研究する。

B&C. 研究方法と結果

方法) 16-18年度総合研究事業「各種高脂血症薬の糖尿病合併心血管病の発症進展予防効果」(井口昭久前名大病院長班長)時の分担研究者(内分泌, 循環器, 老年科, 臨床薬理学, 薬剤疫学, 医療経済学の各専門医)が参加する。

1) 全国,40病院より登録した自立2型糖尿病患者4014名の診療録より、初診時から現在までの成績を検討する。評価項目は国立国際医療センター糖尿病情報センターとデータベース必要項目を打ち合わせ最終決定するが(申請段階ではまだ未定との事であった)、病歴、3大合併症及び認知症の進行状況、医療費も調査検討する。

2) 19,20年度の虚血性心血管病(心, 脳血管障害,ASO)の発症,入院,インターベンション及び全死亡,更に後期高齢者(糖尿病患者:1013名)中心の自立度(高齢者総合機能評価)の評価等、16-18年度調査項目を19,20年度発症例にあてはめ後ろ向きに検討する。当該研究は19年3月にて研究費配分はなくなったが、各班員毎にデータ収集を試みておりこれまでの成績に加え、当該研究の採択により7年間の本邦最大規模の糖尿病観察研究として完遂させたい。

3) 研究代表者は集積された初診時からの成績をデータベース化する。合わせて、平成16-20年度までの成績を解析し、追跡率の確保、治療内容の確認等に勤める。試験評価委員会にて心血管病発症記録は各例毎に検討評価する。安全管理委員を2名の教授に依頼する。

結果)

1) 研究申請採択を受け、21年3月中に、班員

の先生方と打合わせ研究実施内容を確認した。合わせて安全管理モニターを名大, 浜医大2名の教授にお願いした。東大薬剤疫学久保田教授と後ろ向き研究の方法、今後2年間を含む全例調査法、詳細調査法の検討を重ね、ケースコホート研究を取り入れる事を7月開催の班会議で提案し承認を得た。10月までに全例調査の平成20年度までのイベント記録、初診時の記録等を全参加施設から回収した。現在解析中であるが約86%以上の回収率に及んでいる。ケースコホートコントロール研究の対象者をランダムに選定し、過去5年間のイベント記録と合わせ、各施設で各施設で調査を進めて頂いている。

2) 国立国際医療センター糖尿病科野田部長と意見交換を重ねセンターにて糖尿病情報センター稼働状況を伺い、入力解析ソフト開発者を加え検討し登録作業について検討した。

3) 全数調査の解析中で、当初2年間の成績から虚血性心疾患(IHD)に対し低 HD L-C 及び高 LDL-C 血症は、65歳未満にて有意な危険因子で、脳血管障害(CVA)には75歳以上で危険因子であった。インスリン使用と IHD,CVA のリスクも年代で有用性、危険性が相反する可能性が示唆されている。

4) 分担研究では浜松医大より臨床研究データベースシステムを用いたスタチン投与後の HbA1C 値の変動について、獨協医大より2型糖尿病患者内皮機能におけるスタチンの効果につき報告を頂いた。筑波大より2型糖尿病患者コホートにおける冠危険因子として男性での Non-HDL-C や LDL-C/HDL-C 比等、女性での TG の有用性が報告された。

東北大, 名大よりアルツハイマー病患者や認知機能に関する検討結果が報告された。国際医療福祉大より医療経済調査法について、神戸大、済生会中津病院から心不全と NO 合成酵素補酵素との関連が報告され、本研究が本邦糖尿病の統合的な研究に育ちつつ有る事が示された。

(倫理面への配慮)

名古屋大学医学部倫理委員会で試験の妥当性を検討し承認をえた。

D&E. 考察と結論

考察) 平成 22 年度は 21 年度のイベント発症記録に加え、サブコホートの残り 240 名の詳細調査を施行する。合わせて、これまでの全例調査における、血管イベント発症記録、検査値推移、登録時及びイベント発生時治療実態等を初診時からの成績として解析する。国立国際医療センターとは解析結果登録方法につき、打合わせを重ねており、あわせて登録作業を進めていきたい。7 年間の詳細調査にもとづく大規模臨床研究となり、心血管病発症率は通算、約 15%、3 大合併症は 25%と推測され 1)心疾患、脳血管障害別、2) LDL, HDL 濃度、3)メタボリック症候群合併、4)糖尿病重症度、5)糖尿病歴、6) 糖尿病治療形態別(薬剤、インスリン等) 7)高脂血症薬剤別、8)血圧薬剤別等で男女、年代別に評価できる。ケースコホート研究を採用させて頂いた事で、対象例の薬歴等も詳細に検討できる予定で、この場合、本邦で初めて、糖尿病に対する治療、脂質異常症、高血圧症に対する薬剤治療による糖尿病性心血管病合併に対する比較検討が可能になる。研究に貢献し各生活習慣因子の指導指標を提案できる。女性糖尿病患者の心血管病リスクの著増にも注目している。個別研究として、認知症合併状況、医療費調査も加えライフスタイル、治療実態(薬物内容等)と IHD, CVD, ADL 障害との関連=健康長寿のリスクを明らかにしていきたいと考えている。特色は老年科、循環器科、内分泌科の医師が臨床薬理学、医療経済学、薬剤疫学者とチームを作り壮年期から後期高齢期までの研究を施行する事に有ると考えている。

結論 我々は平成 16-18 年度厚労省総合研究事業「各種高脂血症薬の糖尿病合併心血管病の発症進展予防効果」(井口前名大病院長班長)の成果を踏まえ、全国 40 関連病院より自立 2 型糖尿病患者

者 4014 名を登録し、た。19 年春の 2 年経過時まで IHD,CVD,ASO の発症、入院、インターベンション及び全死亡の成績を元に、本コホート研究を後ろ向きに初診時からデータベース化し本邦最大規模の糖尿病研究として完遂させるべく初年度の研究を進めた。当該研究では心血管障害、生活習慣因子及び治療経過(糖尿病、高血圧症、脂質異常症)を年代別(45-84 歳まで)、性別に分析する。これまでの症例補足率は約 86%だが、東大薬剤疫学久保田教授に御提言頂いたケースコホート研究を施行している。

F. 健康危険情報

現在のところは認めない。

G. 研究発表

(1) 論文発表

- 1: Hayashi T, Iguchi A. Possibility of the regression of atherosclerosis through the prevention of endothelial senescence by the regulation of nitric oxide and free radical scavengers. *Geriatr Gerontol Int*. 2010
- 2: Funami J, Hayashi T, Nomura H, Ding QF, Ishitsuka-Watanabe A, Matsui-Hirai H, Ina K, Zhang J, Yu ZY, Iguchi A. Clinical factors such as B-type natriuretic peptide link to factor VII, endothelial NO synthase and estrogen receptor alpha polymorphism in elderly women. *Life Sci*. 2009;85:316-21.
- 3: Hayashi T, Kawashima S, Itoh H, Yamada N, Sone H, Watanabe H, Hattori Y, Ohru T, Yokote K, Nomura H, Umegaki H, Iguchi A; Japan CDM Group. Low HDL cholesterol is associated with the risk of stroke in elderly diabetic individuals: changes in the risk for atherosclerotic diseases at various ages. *Diabetes Care*. 2009;32:1221-3.
- 4: Kishimoto N, Hayashi T, Sakuma I, Kano-Hayashi H, Tsunekawa T, Osawa M, Ina K, Iguchi A. A hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor improves endothelial function within 7 days in patients with chronic hemodialysis. *Int J Cardiol*. 2009
- 5: Zhang XH, Yokoo H, Nishioka H, Fujii H, Matsuda N, Hayashi T, Hattori Y. Beneficial effect of the

oligomerized polyphenol oligonol on high glucose-induced changes in eNOS phosphorylation and dephosphorylation in endothelial cells. *Br J Pharmacol.* 2010 (in press)

6: Ogiwara Y, Mori S, Iwama, Sawabe M, Takemoto M, Kanazawa N, Furuta I, Kondo Y, Kimbara Y, Tamura Y, Chiba Y, Araki A, Yokote K, Maruyama N, Ito H: Hypoglycemia due to ectopic secretion of insulin-like growth factor-I in a patient with an isolated sarcoidosis of the spleen, *Internal Medicine*, online in J-STAGE as advance publication Jan 21 2010.

7: Araki A, Ito H. Diabetes and geriatric syndromes. *Geriatr Gerontol Int* 2009; 9:105-14.

8: Sakurai T, Iimuro S, Araki A, Umegaki H, Ohashi Y, Yokono K, Ito H. Age-Associated Increase in Abdominal Obesity and Insulin Resistance, and Usefulness of AHA/NHLBI Definition of Metabolic Syndrome for Predicting Cardiovascular Disease in Japanese Elderly with Type 2 Diabetes Mellitus. *Gerontology* 2010 (in press)

9: 高橋光子, 荒木厚, 渡辺修一郎, 芳賀博, 金原嘉之, 田村嘉章, 千葉優子, 森聖二郎, 井藤英喜, 柴田博: 高齢糖尿病患者の身近な社会参加は生活満足度と関連する。 *日本老年医学会雑誌* 2010;47: (印刷中)。

10. 荒木厚, 千葉優子, 井藤英喜: 高齢者の血糖コントロールはいかにあるべきか? *Geriatric Medicine* 2009;47:1113-1118.

11. 荒木厚, 中野博司, 永田正男, 井藤英喜: 最近の知見から考える高齢者糖尿病の総合的管理. *Geriatric Medicine* 2009;47:1185- 1198.

12. 荒木厚, 田村嘉章, 井藤英喜: 高齢者糖尿病の治療. *糖尿病の療養指導*. 日本糖尿病学会編, 診断と治療社, 東京, 2009; pp 125-129.

13. Takahashi N, Inui N, Morita H, Takeuchi K, Uchida S, Watanabe H, Nakamura H. Effect of thyroid hormone on the activity of CYP3A enzyme in humans. *J Clin Pharmacol.* 2010;50:88-93.

14. Misaka S, Uchida S, Imai H, Inui N, Nishio S, Ohashi K, Watanabe H, Yamada S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam administered

intravenously and orally at low doses to healthy volunteers. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2010 (in press)

15. Kodaira C, Sugimoto M, Nishino M, Yamada M, Shirai N, Uchida S, Ikuma M, Yamada S, Watanabe H, Hishida A, Furuta T. Effect of MDR1 C3435T polymorphism on lansoprazole in healthy Japanese subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65:593-600.

16. Aoki C, Hattori Y, Tomizawa A, Jojima T, Kasai K. Anti-Inflammatory Role of Cilostazol in Vascular Smooth Muscle Cells In vitro and In vivo. *J Atheroscler Thromb.* 2010 (in press)

17. Tomizawa A, Hattori Y, Kasai K. Induction of gene expression in response to globular adiponectin in vascular endothelial cells. *Life Sci.* 2009;85:457-61.

18. Nakano A, Hattori Y, Aoki C, Jojima T, Kasai K. Telmisartan inhibits cytokine-induced nuclear factor-kappaB activation independently of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Hypertens Res.* 2009;32:765-9.

19. Nishikimi T, Inaba-Iemura C, Ishimura K, Tadokoro K, Koshikawa S, Ishikawa K, Akimoto K, Hattori Y, Kasai K, Minamino N, Maeda N, Matsuoka H. Natriuretic peptide/natriuretic peptide receptor-A (NPR-A) system has inhibitory effects in renal fibrosis in mice. *Regul Pept.* 2009;154:44-53.

20. Tomizawa A, Hattori Y, Suzuki K, Okayasu T, Kase H, Satoh H, Kasai K. Effects of statins on vascular endothelial function in hypercholesterolemic patients with type 2 diabetes mellitus: Fluvastatin vs. rosuvastatin. *Int J Cardiol.* 2010 (in press)

21. Hattori Y, Suzuki K, Tomizawa A, Hiramata N, Okayasu T, Hattori S, Satoh H, Akimoto K, Kasai K. Cilostazol inhibits cytokine-induced nuclear factor-kappaB activation via AMP-activated protein kinase activation in vascular endothelial cells. *Cardiovasc Res.* 2009;81:133-9.

22. Jojima T, Suzuki K, Hiramata N, Uchida K, Hattori Y. Glimepiride upregulates eNOS activity and inhibits cytokine-induced NF-kappaB activation through a phosphoinositide 3-kinase-Akt-dependent pathway *Diabetes*

Obes Metab. 2009; 11: 143-149

23. Asamura T, Ohrui T, Nakayama K, He M, Yamasaki M, Ebihara T, Ebihara S, Furukawa K, Arai H. Low Serum 1,25-Dihydroxyvitamin D Level and Risk of Respiratory Infections in Institutionalized Older People. *Gerontology*. 2010 (in press).

24. Asamura T, Ohrui T, Une K, Furukawa K, Arai H. Centrally Active ACEIs and cognitive decline. *Arch Intern Med*. 2010;170:107-8

25. Sasaki T, Nakayama K, Yasuda H, Yoshida M, Asamura T, Ohrui T, Arai H, Araya J, Kuwano K, Yamaya M. A randomized, single-blind study of lansoprazole for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in older patients. *J Am Geriatr Soc*. 2009; 57:1453-7.

26. He M, Ohrui T, Arai H. Homicides of frail older persons by their caregivers in Japan. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57:173-4.

27. Shimoyama T, Hiraoka S, Takemoto M, Koshizaka M, Tokuyama H, Tokuyama T, Watanabe A, Fujimoto M, Kawamura H, Sato S, Tsurutani Y, Saito Y, Perbal B, Koseki H, Yokote K. CCN3 Inhibits Neointimal Hyperplasia Through Modulation of Smooth Muscle Cell Growth and Migration. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010 (in press)

28. Teramoto T, Shimano H, Yokote K, Urashima M. Effects of pitavastatin (LIVALO Tablet) on high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*. 2009 Oct;16(5):654-61. Yokote

29. K, Saito Y; CHIBA Influence of statins on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus: subanalysis of the collaborative study on hypercholesterolemia drug intervention and their benefits for atherosclerosis prevention (CHIBA study). *J Atheroscler Thromb*. 2009;16:297-8.

30. Teramoto T, Shimano H, Yokote K, Urashima M. New evidence on pitavastatin: efficacy and safety in clinical studies. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11:817-28.

31. Iose S, Misawa S, Sakurai K, Kanai K, Shibuya K, Sekiguchi Y, Nasu S, Noto Y, Fujimaki Y, Yokote K,

Kuwabara S. Mexiletine suppresses nodal persistent sodium currents in sensory axons of patients with neuropathic pain. *Clin Neurophysiol*. 2010 Jan 21.

32. Soe NN, Ishida T, Ishida M, Sawano M, Abe K, Miho N, Chayama K, Kihara Y, Yoshizumi M. Nifedipine interferes with migration of vascular smooth muscle cells via inhibition of Pyk2-Src axis. *J Atheroscler Thromb*. 2009;16:230-8.

33. Yoshida N, Okamoto M, Makita Y, Nanba K, Yoshizumi M. Determinants of enhanced left atrial active emptying with aging: left atrial preload, contractility or both? *Intern Med*. 2009;48:987-92.

34. Nakamura S, Kimura M, Goto C, Noma K, Yoshizumi M, Chayama K, Kihara Y, Higashi Y. Cigarette smoking abolishes ischemic preconditioning-induced augmentation of endothelium-dependent vasodilation. *Hypertension*. 2009;53: 674-81.

35. Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M, Kihara Y. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circ J*. 2009;73:411-8.

36. Asumi M, Yamaguchi T, Saito K, Kodama S, Miyazawa H, Matsui H, Suzuki E, Fukuda H, Sone H. Are serum cholesterol levels associated with silent brain infarcts? : The Seiryō Clinic Study. *Atherosclerosis* (2010. in press)

37. Sone H, Tanaka S, Iimuro S, Tanaka S, Oida K, Yamasaki Y, Oikawa S, Ishibashi S, Katayama S, Yamashita H, Ito H, Yoshimura Y, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N. Long-term lifestyle intervention lowers incidence of stroke in Japanese patients with type 2 diabetes: a nationwide multicenter randomised controlled trial. (the Japan Diabetes Complications Study) . *Diabetologia* 53:419-428,2010

38. Sato M, Kodama S, Sugawara A, Tostuka K, Saito K, Sone H. No Relationship Between Body Mass Index During Adolescence and All-Cause Mortality in Japanese Women – A 56.5-Year Observational Study.

Ann Epidemiol 19:590-591, 2009

39. Yokoyama H, Kanno S, Takahashi S, Yamada D, Itoh H, Saito K, Sone H, Haneda M. Determinants of decline in glomerular filtration rate in nonproteinuric subjects with or without diabetes and hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol* 1432-1440, 2009.
40. Kodama S, Saito K, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, Saito A, Sone H. The Association between Serum Uric Acid and Development of Type 2 Diabetes Mellitus. A Meta-Analysis. *Diabetes Care* 32:1737-1742, 2009.
41. Yokoyama H, Sone H, Oishi M, Kawai K, Fukumoto M, Kobayashi M, Japan Diabetes Data Management Group. Prevalence of albuminuria and renal insufficiency and associated clinical factors in type 2 diabetes: the Japan Diabetes Clinical Data Management study (JDDM15). *Nephrol Dial Transplant* 24:1212-9, 2009.
42. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, Shimano H, Ohashi Y, Yamada N, Sone H. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women. *JAMA* 301: 2024-2035, 2009
43. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Sato M, Sugawara A, Totsuka K, Shimano H, Ohashi Y, Yamada N, Sone H. Influence of Fat and Carbohydrate Proportions on the Metabolic Profile in Patients with Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *Diabetes Care* 32:959-965, 2009
44. Sugawara A, Saito K, Sato M, Kodama K, Sone H. Thinness in Japanese young women. *Epidemiology* 20:464-5, 2009
45. Sato M, Kodama K, Sugawara A, Saito K, Sone H. Physical fitness during adolescence is a long-term

predictor of mature and premature all-cause mortality in Japanese women - 64-year observational study.

Epidemiology 20:463-464, 2009

46. Kawai K, Kawashima S, Miyazaki T, Tajiri E, Mori M, Kitazaki K, Shirotani T, Inatome T, Yamabe H, Hirata KI, Yokoyama M. Serum beta2-microglobulin concentration as a novel marker to distinguish levels of risk in acute heart failure patients. *J Cardiol.* 2010 ;55:99-107.
47. Satomi-Kobayashi S, Ueyama T, Mueller S, Toh R, Masano T, Sakoda T, Rikitake Y, Miyoshi J, Matsubara H, Oh H, Kawashima S, Hirata K, Takai Y. Deficiency of nectin-2 leads to cardiac fibrosis and dysfunction under chronic pressure overload. *Hypertension.* 2009;54:825-31.
48. Takeda M, Yamashita T, Shinohara M, Sasaki N, Takaya T, Nakajima K, Inoue N, Masano T, Tawa H, Satomi-Kobayashi S, Toh R, Sugiyama D, Nishimura K, Yokoyama M, Hirata K, Kawashima S. Plasma tetrahydrobiopterin/dihydrobiopterin ratio: a possible marker of endothelial dysfunction. *Circ J.* 2009;73:955-62
49. 能登 洋・野田 光彦。糖尿病診療ガイドライン・レビュー。MindsPLUS／医療提供者向け／CPG レビュー。
http://minds.jcqh.or.jp/stc/0004/4/0004_G0000077_T0003027.html 2009 年
50. Umegaki H, Iimuro S, Araki A, Sakurai T, Iguchi A, Ohashi Y, Ito H. Association of higher carbohydrate intake with depressive mood in elderly diabetic women. *Nutritional Neuroscience*, 2010 (in press)
51. Umegaki H. Pathophysiology of cognitive dysfunction in older people with type 2 diabetes: vascular changes or neurodegeneration? *Age and Ageing*, 2010 (in press)

II. 分 担 研 究 報 告

高齢糖尿病患者における低栄養と動脈硬化、認知機能低下および心血管死亡との関連

分担研究者

○井藤英喜 東京都健康長寿医療センター センター長

金原嘉之 東京都健康長寿医療センター糖尿病・代謝・内分泌内科

荒木厚 東京都健康医療センター糖尿病・代謝・内分泌内科部長

研究要旨：高齢糖尿病患者において、低栄養のリスク指標である低アルブミン(A1b)血症と頸動脈狭窄、認知機能、心血管死亡との関連について検討を加えた。頸動脈狭窄は頸部エコーで内頸動脈または総頸動脈に40%以上の狭窄ありと定義した。多変量解析では、血清Alb低値は、高齢、男性、収縮期血圧高値、Brinkman指数高値とともに、頸動脈狭窄と独立に関連する因子であった。血清Albの代わりにGNRI、BMI、皮下脂肪面積を投入しても同様の結果であった。次に、低栄養のリスクと認知機能との関連をロジスティック回帰分析で検討すると、高齢糖尿病患者の認知機能低下(MMSE23点以下)は高齢、女性、脳血管障害既往、HbA1c高値、CRP高値の他に、血清Alb低値が認知機能低下と独立に関連することが明らかとなった。

さらに、高齢糖尿病患者425例を6年間追跡し、心血管死亡と栄養指標との関連についてCox回帰分析で検討した。心血管死亡を32例に認めた。Cox回帰解析では、高齢、IHD既往、ADL低下、認知機能低下、および低Alb血症(ハザード比=3.11[95%CI: 1.15-8.46, P<0.05]が心血管死亡の独立した予知因子であった。低Alb血症の代わりにGNRIを投入しても、GNRI低値は心血管疾患死の予知因子であった(P<0.05)。

高齢糖尿病患者における栄養リスク指標の低値は動脈硬化、認知機能低下、心血管死亡と関連することが明らかとなった。

A. 研究目的

高齢糖尿病患者は、加齢、または加齢に伴う疾患により、食事摂取が低下したり、極端な食事制限をしたりすることにより低栄養となる可能性がある。この糖尿病患者の低栄養が動脈硬化、認知機能、予後にどのような影響を及ぼすに関する研究の報告は少ない。

高齢者の栄養の評価は、体重減少、食事摂取量の低下が栄養の指標であり、低アルブミン血症、BMI低値は栄養のリスクの指標と用

いられている。また、血清アルブミン値と体重、理想体重から求めた、BouillanneらのGeriatric nutritional risk index (GNRI)が栄養のリスク評価に有用であり、死亡の予知因子であることが報告されている¹⁾。

そこで、高齢糖尿病患者における低栄養のリスク指標が動脈硬化、認知機能、死亡などに及ぼす影響について検討した。

B. 研究の対象と方法

低栄養と動脈硬化、認知機能の研究の対象は2006～2008年に当科に糖尿病教育または血糖コントロール入院した65歳以上の糖尿病患者で腎不全例(血清クレアチニン 2.1mg/dℓ以上)を除いた437症例(平均年齢 75.6±6歳、男182例、女255例)ある。

栄養の指標は血清アルブミン値(Alb)、Geriatric nutritional risk index (GNRI)、Body Mass Index(BMI)、腹部CTでの皮下脂肪面積(Subfat)を用いた。GNRIは現体重、理想体重、Albを用いて、以下の式により算出した。

GNRI = 1.489 × Alb + 41.7 × 現体重 / 理想体重

頸動脈エコーで、内頸動脈または総頸動脈のいずれかに40%以上の狭窄があるものを頸動脈狭窄ありと定義した。

認知機能低下はMMSE (Folstein)が23点以下と定義した。炎症指標はWBC、CRP、血清IL-6を測定した。

単変量解析は動脈硬化の危険因子、合併症、栄養指標、炎症指標などをt検定または χ^2 検定で比較した。多変量解析は頸動脈狭窄を結果変数とし、年齢、性、HbA1c、収縮期血圧(SBP)、LDLコレステロール、Brinkman指数(Brink)、Albの7個の変数を共変量用いて、ロジスティック回帰を行った。また、認知機能低下を結果変数として、年齢、性、HbA1c、Alb、CRP、収縮期血圧、eGFR、脳血管障害の既往の因子を用いたロジスティック回帰分析も行った。

さらに、縦断調査で、低栄養と心血管死亡との関連について検討を加えた。この対象は1997年に登録した高齢糖尿病患者425症例

(平均年齢 75.2±5.9歳、男性148例、女性277例)である。血清クレアチニン(Cre) 1.5mg/dℓ以上の腎不全例は除いた。心血管疾患死は、心疾患(虚血性心疾患と心不全)あるいは脳血管障害による死亡と突然死と定義した。

心血管疾患死と動脈硬化の危険因子、動脈硬化性疾患、炎症マーカー、認知機能、ADL、well-being、栄養の指標(Alb、GNRI)の関連について、t検定あるいは χ^2 検定で検討した。また、心血管疾患死を結果変数とし、年齢、性、虚血性心疾患(IHD)の既往、Brinkman指数、HbA1c、収縮期血圧(SBP)、総コレステロール、Cre、低Alb血症(Alb 4mg/dℓ未満)、MMSE、モラル、ADLを共変量として、Cox回帰分析を行った。

C. 研究結果

1) 頸動脈狭窄の頻度は男性34.6%、女性15.7%で男性に多く($p < 0.001$)、加齢とともにその頻度は増加した($P < 0.01$)。頸動脈狭窄群では、頸動脈狭窄がない群と比較して、収縮期血圧($P < 0.01$)、喫煙本数(Brinkman指数)($P = 0.001$)が有意に多かった。栄養の指標である血清Alb、GNRI、BMI、腹部CTで評価した皮下脂肪面積は頸動脈狭窄群が非狭窄群と比較して有意に低いという結果が得られた(図1)。

2) 多変量解析では、血清Alb低値は、高齢、男性、収縮期血圧高値、Brinkman指数高値とともに、頸動脈狭窄と独立に関連する因子であった(表1)。血清Albの代わりにGNRI、BMI、皮下脂肪面積を投入しても同様の結果であった。

3) 次に、栄養のリスク指標と認知

機能との関連を検討した。血清 Alb 値の分布の 3 分位で 3.6g/dl 以下、3.7~3.9g/dl、4.0g/dl 以上の 3 群に分けると、認知機能低下 (MMSE23 点以下) の頻度は、それぞれ 35%、19%、15% であり、Alb 値が低値であるほど認知機能低下の頻度が増加した (図 2)。また、認知機能低下群は、低下しない群と比較して、血清 Alb 値、BMI、GNRI 値が有意に低値を示した (図 3)。

4) さらに、ロジスティック回帰分析を行うと、高齢糖尿病患者の認知機能低下は高齢、女性、脳血管障害既往、HbA1c 高値、CRP 高値と関連していたが、血清 Alb 低値はこれらの因子を考慮しても認知機能低下と独立に関連することが明らかとなった (表 2)。

3) 次に縦断調査により、栄養リスク指標と心血管死亡との関連を検討した。6 年間の追跡期間で 425 例中、心血管死亡は 32 例 (心疾患 15 例、脳血管障害 8 例、突然死 9 例) であった。

心血管疾患死亡例は栄養のリスク指標である低 Alb 血症と GNRI 低値 (97 点以下) の頻度が有意に高値であった (ともに $P < 0.05$)。Cox 回帰解析では、加齢 ($P < 0.05$)、虚血性心疾患既往 ($P < 0.05$)、ADL10 点以下 ($P < 0.01$)、MMSE23 点以下 ($P < 0.05$)、および低 Alb 血症 (ハザード比 = 3.11 [95%CI: 1.15-8.46], $P < 0.05$) が心血管死亡の独立した予知因子であった (表 3)。低 Alb 血症の代わりに GNRI 低値 (97 点未満) を投入しても、GNRI 低値は心血管死亡の予知因子であった ($P < 0.05$)。

D. 考察

本研究の結果は断面調査にお

いて高齢糖尿病患者の低栄養のリスク指標である低 Alb 血症や GNRI がいずれも頸動脈狭窄、認知機能低下と関連することを示している。これらの関連は、動脈硬化が進行し、認知機能低下がおり、その結果として低栄養がおこっている可能性も考えられる。しかしながら、縦断調査においてベースラインの低 Alb 血症や GNRI が全死亡のみならず、心血管死亡の予知因子であるという結果は、高齢糖尿病患者の低栄養が動脈硬化性疾患の進展に関与することを示唆している。

低 Alb 血症は栄養状態ではなく、炎症や腎症 (蛋白尿) を反映していることも考えられる。しかし、本研究の糖尿病患者の低 Alb 血症と頸動脈狭窄、または認知機能低下との関連は、CRP 高値などの炎症や eGFR などの腎機能を考慮しても有意であり、動脈硬化や認知機能低下の独立した危険因子であると思われる。

低 Alb 血症や GNRI の低値は低栄養に伴うビタミン B 群 (葉酸や B12) の欠乏やホモシステイン高値を介して、動脈硬化進展に関与した可能性も考えられるが、低 Alb 血症とこれらのビタミンやホモシステインとの関連は認められなかったことより、ビタミンの関与は否定的である。低 Alb 血症と動脈硬化予防する可能性がある栄養成分のフラボノイド、n-3 脂肪酸との関連は今後の検討課題である。

一方、末期腎不全患者や透析患者においては、低 Alb 血症が頸動脈や冠状動脈の動脈硬化、心血管死亡と関連したという報告がある²⁻⁵⁾。低栄養が炎症とともに、炎症性サイトカインが産生させ、

動脈硬化が促進されるという Malnutrition Inflammation Atherosclerosis Syndrome (MIAS) という仮説が提唱されている⁵⁾。また、高齢糖尿病患者の低 Alb 血症は認知機能低下独立に関連する結果は Umegami らの報告とも一致する⁶⁾。本研究においては、腎不全例は除外しているが、低栄養が炎症とともに、何らかの機序で動脈硬化を促進し、認知機能低下や心血管死亡をきたした可能性が考えられる。また、アルブミンは活性酸素を消去する抗酸化物質であり、その低下は動脈硬化に促進的に働くことも考えられる。

E. 結論

高齢糖尿病患者の低栄養は、頸動脈狭窄、認知機能低下、心血管死亡と関連した。高齢者の動脈硬化では、過剰栄養のみならず低栄養に留意すべきことが示唆された。

F. 引用文献

1. Bouillanne O, Morineau G, Dupont C, Coulombel I, Vincent J-P, Nicolis I, Benazeth S, Cynober L, Aussel C. Geriatric Nutritional Risk Index: a new index for evaluating at-risk elderly medical patients. *Am J Clin Nutr* 2005;82:777-783.
2. Papagianni A, Kokolina E, Kalovoulos M, Vainas A, Dimitriadis C, Memmos D. Carotid atherosclerosis is associated with inflammation, malnutrition and intercellular adhesion molecule-1 in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:1258-1263.
3. Joki N, Hase H, Tanaka Y, Takahashi Y, Saijyo T, Ishikawa H, Inishi Y, Imamura Y, Hara H, Tsunoda T, Nakamura M.

Relationship between serum albumin level before initiating haemodialysis and angiographic severity of coronary atherosclerosis in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:1633-1639.

4. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Hypoalbuminemia, cardiac morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 1996 ;7:728-736.
5. Perunicic-Pekovic G, Pljesa S, Rasic-Milutinovic Z, Stankovic S, Ilic M, Maletic R. Inflammatory cytokines and malnutrition as related to risk for cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Can J Physiol Pharmacol*. 2008;86:205-209.
6. Umegaki H, Iimuro S, Kaneko T, Araki A, Sakurai T, Ohashi Y, Iguchi A, Ito H. Factors associated with lower mini mental state examination scores in elderly Japanese diabetes mellitus patients. *Neurobiol Aging* 2008; 29: 1022-1026.

G. 論文発表

1. Hayashi T, Kawashima S, Ito H, Yamada N, Sone H, Watanabe H, Hattori Y, Ohru T, Yokote K, Nomura H, Umegaki H, Iguchi A, on behalf of Japan CDM group: Low HDL cholesterol is associated with the risk of stroke in the elderly diabetic individuals: Changes in the risk for atherosclerotic diseases at various ages, *Diabetes Care* 32:1221-1223,2009.
2. Sone H, Tanaka S, Iimuro S, Oida K, Yamasaki Y, Oikawa S, Ishibashi S, Katayama S, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N: Components of metabolic syndrome and their combinations as predictors of cardiovascular disease in Japanese patients with type 2 diabetes. Implications for Improved definition.

- Analysis from Diabetes Complication Study (JDACS). *J Atheroscler Thromb* 16:380-387, 2009.
3. Sone H, Tanaka S, Iimuro S, Tanaka K, Oida K, Yamasaki Y, Oikawa S, Ishibashi S, Katayama S, Yamashita H, Ito H, Yoshimura Y, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, for the Japan Diabetes Complication Study: Long-term lifestyle intervention lowers the incidence of stroke in Japanese patients with type 2 diabetes: a nationwide multicentre randomized controlled Trial (the Japan Diabetes Complication Study), *Diabetologia online* 07January 2010 (DOI 10. 1007/ s00125-009 -1622-2).
 4. Ogiwara Y, Mori S, Iwama, Sawabe M, Takemoto M, Kanazawa N, Furuta I, Kondo Y, Kimbara Y, Tamura Y, Chiba Y, Araki A, Yokote K, Maruyama N, Ito H: Hypoglycemia due to ectopic secretion of insulin-like growth factor-I in a patient with an isolated sarcoidosis of the spleen, *Internal Medicine*, online in J-STAGE as advance publication Jan 21 2010.
 5. Araki A, Ito H. Diabetes and geriatric syndromes. *Geriatr Gerontol Int* 2009; 9:105-14.
 6. Sakurai T, Iimuro S, Araki A, Umegaki H, Ohashi Y, Yokono K, Ito H. Age-Associated Increase in Abdominal Obesity and Insulin Resistance, and Usefulness of AHA/NHLBI Definition of Metabolic Syndrome for Predicting Cardiovascular Disease in Japanese Elderly with Type 2 Diabetes Mellitus. *Gerontology* 2009; Oct 10. [Epub ahead of print]
 7. Umegaki H, Iimuro S, Araki A, Sakurai T, Iguchi A, Yoshimura Y, Ohashi Y, Ito H. Association of higher carbohydrate intake with depressive mood in elderly diabetic women. *Nutr Neurosci* 2009; 12:267-271.
 8. 高橋光子, 荒木厚, 渡辺修一郎, 芳賀博, 金原嘉之, 田村嘉章, 千葉優子, 森聖二郎, 井藤英喜, 柴田博: 高齢糖尿病患者の身近な社会参加は生活満足度と関連する. *日本老年医学会雑誌* 2010;47: (印刷中).
 9. 荒木厚, 千葉優子, 井藤英喜: 高齢者の血糖コントロールはいかにあるべきか? *Geriatric Medicine* 2009;47:1113-1118.
 10. 荒木厚, 中野博司, 永田正男, 井藤英喜: 最近の知見から考える高齢者糖尿病の総合的管理. *Geriatric Medicine* 2009;47:1185-1198.
 11. 荒木厚, 田村嘉章, 井藤英喜: 高齢者糖尿病の治療. *糖尿病の療養指導*. 日本糖尿病学会編, 診断と治療社, 東京, 2009; pp 125-129.
- #### H.学会発表
1. 井藤英喜: 高齢者糖尿病の管理一何を重視すべきか一、第5回京都抗加齢医学フォーラム、京都、2009. 6. 18
 2. 林登志雄、野村秀樹、井藤英喜、横手幸太郎、大類孝、渡邊祐司、山田信博、梅垣宏行、井口昭久: 糖尿病合併心血管危険因子の検討—日本人における脂質の寄与の年代差、第51回日本老年医学会学術集会、横浜、2009. 6. 19-20
 3. 金原嘉之、荒木厚、豊島堅志、浅海直、田村嘉章、千葉優子、森聖二郎、井藤英喜: 高齢者糖尿病の栄養指標と頸動脈狭窄との関連、第51回日本老年医学会学術集会、横浜、2009. 6. 19-20
 4. 田村嘉章、金原嘉之、豊島堅志、浅海直、千葉優子、森聖二郎、井藤英喜: 男性の前期高齢者においてテストステロンや副腎性アンドロゲン(DHEA-S)は代謝プロフィールを改善する、第51回日本老年医学会学術集会、横浜、2009. 6. 19-20
 5. 豊島堅志、荒木厚、金原嘉之、田村嘉章、千葉優子、森聖二郎、井藤英喜: 高齢者糖尿病において低栄養・炎症が認知症に影響を与える、第51回日本老年医学会学術集会、横浜、2009. 6. 19-20
 6. 杉山陽一、椎名盟子、増田義重、荒木厚、服部明德、鳥羽研二、井藤英喜: 介護負担

- と入院長期化の要因の検討—CGA を用いた患者・介護者調査、第51回日本老年医学会学術集会、横浜、2009.6.19-20
7. 森聖二郎、細井孝之、金原嘉之、豊島堅志、田村嘉章、千葉優子、荒木厚、井藤英喜：日本人閉経後骨粗鬆症の骨密度を規定する遺伝子多型の探索、第51回日本老年医学会学術集会、横浜、2009.6.19-20
 8. 井藤英喜：教育講演「高齢者糖尿病治療の諸問題」、第52回日本糖尿病学会年次学術集会、大阪、2009.5.21-24
 9. 金原嘉之、荒木厚、豊島堅志、浅海直、田村嘉章、千葉優子、森聖二郎、井藤英喜：高齢者糖尿病の栄養指標は頸動脈狭窄と関連する、第52回日本糖尿病学会年次学術集会、大阪、2009.5.21-24
 10. 田村嘉章、金原嘉之、豊島堅志、浅海直、千葉優子、森聖二郎、井藤英喜、荒木厚：高齢者糖尿病のテストステロン (T) 及び副腎性アンドロゲン (DHEA-S) と代謝指標との関連、第52回日本糖尿病学会年次学術集会、大阪、2009.5.21-24
 11. 豊島堅志、荒木厚、金原嘉之、浅海直、千葉優子、田村嘉章、森聖二郎、井藤英喜：高齢者糖尿病における認知機能低下に及ぼす低栄養・炎症の影響、第52回日本糖尿病学会年次学術集会、大阪2009.5.21-24
 12. 中野忠澄、藤田寛子、井藤英喜：高齢者糖尿病における主観的幸福感 (QOL) や抑うつ状態 (GDS) に関与する臨床要因に関する検討、第52回日本糖尿病学会年次学術集会、大阪、2009.5.21-24
 13. 井藤英喜：特別講演「高齢者の水・電解質管理」、MLM研究会、品川、2009.7.15
 14. 井藤英喜：特別講演「高齢者の水・電解質管理—転ばぬ先の杖 経口補水療法のすすめ」、第20回全国介護老人保健施設大会、新潟、2009.7.23-24
 15. Hideki Ito: Symposium 「JAS guideline for diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases for Japanese - Some issues remained to be discussed -」, Treatment of dyslipidemia in the elderly patients, 第41回日本動脈硬化学会総会・学術集会、下関、2009.7.17-18
 16. Hideki Ito: Symposium 「How to manage dyslipidemia in very elderly?」, Treatment of dyslipidemia in old-old patients with diabetes mellitus, 第41回日本動脈硬化学会総会・学術集会、下関、2009.7.17-18
 17. 井藤英喜：特別講演「高齢者の糖尿病」、平成21年度神奈川県高齢者福祉施設栄養士研究会、横浜、2009.8.6
 18. 荻原唯子、森聖二郎、岩間水輝、沢辺元司、金澤伸郎、古田光、金原嘉之、田村嘉章、荒木厚、井藤英喜：脾サルコイドーシス結節がインスリン様増殖因子-1を産生することにより空腹時低血糖を頻発したと思われる一例、第50回日本老年医学会関東甲信越地方会及び教育企画、東京、2009.9.12
 19. 豊島堅志、荒木厚、金原嘉之、田村嘉章、千葉優子、森聖二郎、井藤英喜：オクトレオチドLARにて安定した血糖コントロールが得られた高齢者インスリンノーマの1例、第50回日本老年医学会関東甲信越地方会及び教育企画、東京、2009.9.12
 20. 金原嘉之、荒木厚、田村嘉章、千葉優子、倉重毅志、増田義重、森聖二郎、金丸和富、徳丸阿耶、井藤英喜：頭部MRI上拡散強調画像で後頭葉に対称性の高信号域を認めた敗血症、高浸透圧高血糖症候群の一例、第50回日本老年医学会関東甲信越地方会及び教育企画、東京、2009.9.12
 21. 井藤英喜：高齢者糖尿病の管理—何が重要か—、第2回東山糖尿病医療連携懇話会、京都、2009.9.26
 22. 井藤英喜：わが国の高齢化；どのような対策がもとめられるか、平成21年度介護予防主任運動指導員フォローアップ研修、東京、2009.10.5
 23. 井藤英喜：高齢者の糖尿病治療—最近の考え方・エビデンスを中心に—、糖尿病学術講演会—高齢者の糖尿病治療 Up Date—、福岡、2009.10.6

24. Hideki Ito : The development of evidence-based medicine for the management of life-style related diseases for the old-old people, Japan-Sweden Conference on “Challenges and Opportunities in Aging Society”, Tokyo, 2009.10.8
25. 井藤英喜 : 高齢者糖尿病の管理 : 何が重要か。 茨城県南地区糖尿病研究会、つくば、2009.11.4
26. 井藤英喜 : 特別講演「高齢者における生活習慣病の考え方—糖尿病を中心に—」、第38回日本総合健診学会、東京、2010.1.22-23
27. Araki A, Kimbara Y, Tamura Y, Chiba Y, Mori S, Ito H: Association of low serum albumin and high CRP with cognitive impairment in elderly patients with diabetes mellitus. 19th Congress of the International Association of Gerontology and Geriatrics, Paris, France, July 6, 2009

I. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

図1 栄養のリスク指標は頸動脈狭窄と関連する

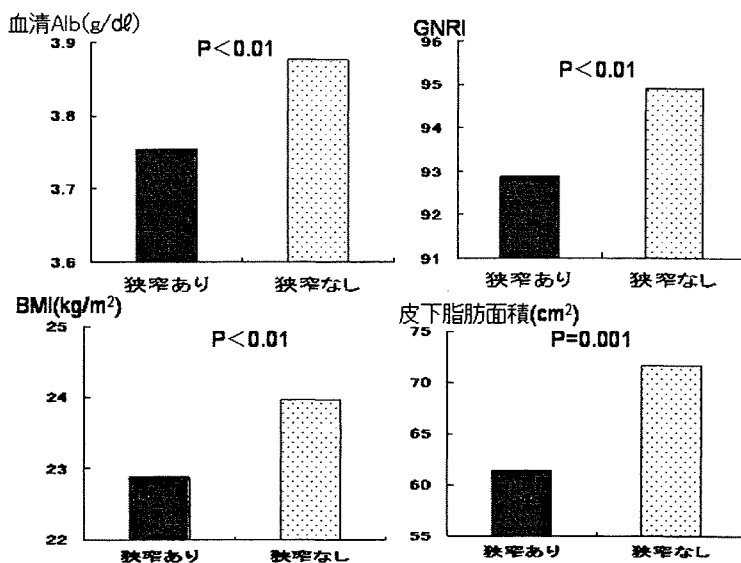


表1 栄養のリスク指標は頸動脈狭窄と独立に関連する—ロジスティック回帰分析

変数	標準化係数(β値)	P値
年齢(高齢)	0.051	0.037
性(女性)	-0.677	0.034
喫煙(Brinkman index高値)	0.001	0.012
収縮期血圧(高値)	0.021	0.002
血清Alb(低値)	-0.899	0.010
LDL-C	0.005	0.226
HbA1c	-0.139	0.082

* Albの代わりにGNRI、皮下脂肪面積、BMIを用いても、同様の結果が得られた。

図2 血清アルブミン(Alb)値と認知機能低下 (MMSE≤23)の頻度

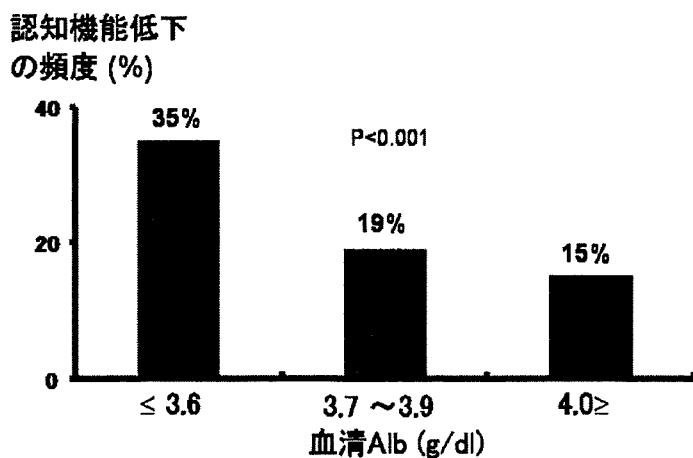


図3 栄養のリスク指標と認知機能低下(MMSE≤23)

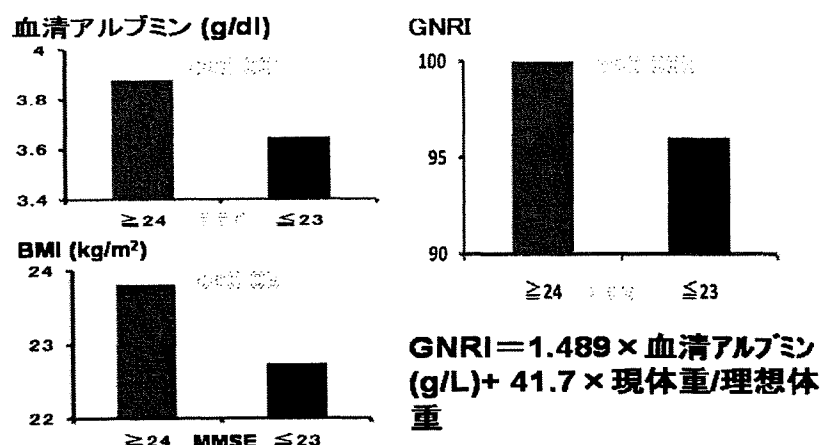


表2 認知機能低下(MMSE23点以下)と関連する因子—ロジスティック回帰分析の結果

	オッズ比	95%信頼区間	P値
年齢	1.06	1.02-1.10	0.006
性(女性)	1.87	1.13-3.10	0.010
脳血管障害既往	2.22	2.22-7.04	<0.001
HbA1c(高値)	1.21	1.08-1.35	<0.001
血清A1b低値	0.49	0.28-0.85	0.048
CRP	1.23	1.01-1.26	0.040
収縮期血圧	0.99	0.98-1.00	0.09
eGFR	1	0.99-1.01	0.99

表3 高齢糖尿病患者の心血管死亡と有意に関連する因子—Cox回帰分析の結果

	ハザード比	95%CI	P値
年齢(高齢)	1.10	1.01-1.18	0.022
ADL(老研式活動能力指標10点以下)	3.40	1.37-8.44	0.008
MMSE(23点以下)	2.52	1.02-6.21	0.045
虚血性心疾患既往	3.10	1.22-7.87	0.017
血清A1b低値(4.0g/dl未満)	3.13	1.15-8.52	0.025

*性、well-being(モラル)、HbA1c、収縮期血圧、総コレステロール値、Brinkman指数、血清クレアチニン値と心血管死亡とは関連が認められなかった。

厚生労働科学研究費補助金
(糖尿病戦略等研究事業)

研究分担報告書

後ろ向きコホート調査・薬物療法、相互作用検討に関する研究

研究分担者：渡邊 裕司 (浜松医科大学医学部臨床薬理学 教授)
研究協力者：木村 通男 (浜松医科大学医学部附属病院医療情報部 教授)
影山美智代 (浜松医科大学医学部臨床薬理学)
渡邊 浩 (浜松医科大学医学部附属病院医療情報部)

研究要旨：糖尿病に合併する心血管病は、耐糖能障害の段階から進展し、今後わが国においても高齢罹患患者数の増加が懸念される。糖尿病性心血管病の予防には、血糖降下療法以上に高脂血症治療が有用であることが示され、特に HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）の有効性については多くのエビデンスが示されている。一方、一部のスタチンでは耐糖能を悪化させる可能性が指摘されているが、その機序は不明であり、スタチン間での相違も明らかではない。本研究では、浜松医科大学附属病院で稼働する臨床研究データベースシステムである DstarD を用いアトルバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチンを投与開始された高脂血症患者での HbA_{1c} 値をスタチン投与前後で比較解析した。スタチン投与後に HbA_{1c} 値が上昇した症例はいずれのスタチン投与群でも存在したが、その比率はスタチン間で相違した。

A. 研究目的

HMG-CoA 還元酵素阻害薬(スタチン)は、多くの脂質低下薬の中で最も強力な LDL-コレステロール低下作用を有し、冠動脈疾患の一次および二次予防に有用であり、脳卒中の予防効果も実証されている。近年の大規模臨床試験の結果は、脂質レベルよりむしろ心血管イベントリスクの程度によってスタチン投与の適否は判断されるべきであることを示唆しており、冠動脈疾患の既往とならび、糖尿病を合併する患者では、積極的なスタチン投与が推奨されている。

一方、一部のスタチンでは、投与により耐糖能が悪化し、新規糖尿病が増加する事が懸念されている。しかし、スタチンが耐糖能を悪化させる機序は不明であり、スタチン間での相違も明らかではない。本研究では臨床研究データベースシステムである DstarD を用い、各種スタチンが高脂血症患者の HbA_{1c} 値に及ぼす影響について調査し、耐糖能に及ぼす作用がスタチンに共通する可能性であるかを検討した。

B. 研究方法