

(1) 本研究では、浜松医科大学医学部附属病院で2007年7月1日より2009年6月30日の2年間にアトルバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチンを投与開始され、かつ、スタチン投与前3ヶ月と投与後3ヶ月におけるHbA_{1c}値が検査された高脂血症患者全員を対象とした。その結果、解析対象はアトルバスタチン投与患者225名、シンバスタチン投与患者40名、プラバスタチン投与患者195名の総数460名であった。これらの患者をHbA_{1c}値が、 ≤ 5.8 、5.9-6.5、6.6-8.0、 $8.1 \leq$ の4群に分類し、投与前後の推移を臨床研究データベースシステムであるDstarDを用い解析した。

(2) 臨床研究データベースシステム DstarDの概要：浜松医科大学附属病院内のHIS上で発生した臨床情報はすべてリアルタイムに県版サーバGW内に標準規格HL7vs2.5の形で取り込まれ蓄積される。さらに県版サーバGWからDstarDサーバにデータは同期され、高速で多次元な検索が可能である。本システムはイントラネット上のすべての端末で使用でき一般的なWebブラウザを使用しDstarDサーバにアクセスし、各種条件を入力するとサーバ内で検索が実行され結果がWeb上に表記される。結果はCSV形式で出力され、データの編集加工も可能であり、薬剤疫学的研究にはきわめて有効な臨床情報検索システムとされる。

(倫理面への配慮)

本研究は直接ヒトを対象としたり、あるいはヒトのサンプルを用いる研究ではないので倫理的問題を生じない。

C. 研究結果

(1) アトルバスタチン投与群：総数225名中、

アトルバスタチン投与前にHbA_{1c}値が ≤ 5.8 であった患者数は100名であり、このうち80名が同じ ≤ 5.8 にとどまり、16名が5.9-6.5へ、4名が6.6-8.0へと推移した。

アトルバスタチン投与前にHbA_{1c}値が5.9-6.5であった患者数は41名であり、このうち23名が同じ5.9-6.5にとどまり、9名は ≤ 5.8 へと改善、8名が6.6-8.0へ、1名が $8.1 \leq$ へと推移した。

アトルバスタチン投与前にHbA_{1c}値が6.6-8.0であった患者数は46名であり、このうち28名が同じ6.6-8.0にとどまり、10名が5.9-6.5へ、さらに4名は ≤ 5.8 へと改善した。一方、4名が $8.1 \leq$ へと推移した。

アトルバスタチン投与前にHbA_{1c}値が $8.1 \leq$ であった患者数は38名であり、このうち21名が同じ $8.1 \leq$ にとどまり、12名が6.6-8.0へ、4名が5.9-6.5へ、さらに1名は ≤ 5.8 へと改善した。

(2) シンバスタチン投与群：総数40名中、シンバスタチン投与前にHbA_{1c}値が ≤ 5.8 であった患者数は17名であり、このうち12名が同じ ≤ 5.8 にとどまり、5名が5.9-6.5へと推移した。

シンバスタチン投与前にHbA_{1c}値が5.9-6.5であった患者数は15名であり、このうち3名が同じ5.9-6.5にとどまり、12名は6.6-8.0へと推移した。

シンバスタチン投与前にHbA_{1c}値が6.6-8.0であった患者数は5名であり、このうち3名が同じ6.6-8.0にとどまり、2名が5.9-6.5へと改善した。

シンバスタチン投与前にHbA_{1c}値が $8.1 \leq$ であった患者数は3名であり、このうち2名が同じ $8.1 \leq$ にとどまり、1名が6.6-8.0へと改善した。

(3) プラバスタチン投与群：総数 195 名中、プラバスタチン投与前に HbA_{1c} 値が ≤5.8 であった患者数は 57 名であり、このうち 43 名が同じ ≤5.8 にとどまり、13 名が 5.9-6.5 へ、1 名が 6.6-8.0 へと推移した。

プラバスタチン投与前に HbA_{1c} 値が 5.9-6.5 であった患者数は 46 名であり、このうち 25 名が同じ 5.9-6.5 にとどまり、9 名は ≤5.8 へと改善、11 名が 6.6-8.0 へ、1 名が 8.1 ≤へ推移した。

プラバスタチン投与前に HbA_{1c} 値が 6.6-8.0 であった患者数は 63 名であり、このうち 42 名が同じ 6.6-8.0 にとどまり、13 名が 5.9-6.5 へ、さらに 5 名は ≤5.8 へと改善した。一方、3 名が 8.1 ≤へと推移した。

プラバスタチン投与前に HbA_{1c} 値が 8.1 ≤であった患者数は 29 名であり、このうち 12 名が同じ 8.1 ≤にとどまり、12 名が 6.6-8.0 へ、5 名が 5.9-6.5 へと改善した。

D. 考察

スタチン投与が糖尿病患者の心血管イベント発生リスクを低下させる事は多くの臨床試験により証明されているが、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。本研究では、HbA_{1c} 値を、≤5.8、5.9-6.5、6.6-8.0、8.1 ≤の 4 群に分類し、投与前後での推移を解析した。その結果、アトルバスタチン群 225 名中 152 名(68%)が不変、40 名(18%)が改善を示した。シンバスタチン群では、40 名中 20 名(50%)が不変、3 名(8%)が改善を示した。プラバスタチン群では、195 名中 122 名(63%)が不変、44 名(23%)が改善を示した。これまでスタチンによる直接的な耐糖能改善作用や血糖降下作用は示されておらず、投与後に改

善した機序はスタチン投与によるものではなく、血糖降下療法がこの間に開始された可能性が考えられる。一方、HbA_{1c} 値の悪化を示したのは、アトルバスタチン群 225 名中 33 名(15%)、シンバスタチン群では 40 名中 17 名(43%)、プラバスタチン群では 195 名中 29 名(15%)であった。アトルバスタチンとプラバスタチンを投与開始された患者集団では、HbA_{1c} 値の推移は類似していた。しかし、シンバスタチンの投与を受けた患者群では、アトルバスタチンとプラバスタチンに比較して HbA_{1c} 値が上昇する率が高かった。しかし、HbA_{1c} 値が、≤5.8 から 6.6-8.0 へ、あるいは、5.9-6.5 から 8.1 ≤へと 2 段階の悪化を示した例は、アトルバスタチン投与群で 225 例中 5 例(2.2%)、プラバスタチン投与群で 195 例中 2 例(1.0%)存在したが、シンバスタチン投与群では 40 例中 0 例であった。

本研究は、後ろ向きの観察研究であるため因果関係を明らかにする事は困難である。スタチン投与後の観察期間も 3 ヶ月と短期間であり、症例数が少ない事、他の治療介入の内容についての解析がなされていない事も本研究の limitation と考えられる。しかし、大きな特長として臨床研究データベースシステム DstarD が用いられ、患者の選択バイアスは完全に排除され、臨床検査値データは同じ基準で捕捉され自動解析されている。本研究で対象としたアトルバスタチンは薬剤の添付文書に副作用として高血糖、糖尿病が明記される。しかし、プラバスタチンやシンバスタチン投与群でも、短期間に HbA_{1c} 値が変動した症例は存在した。さらに、HbA_{1c} 値が悪化した率はスタチン間で相違することが示された。最近の大規模

研究では、ロスバスタチンも耐糖能を悪化させる可能性が指摘されているが、そのような作用以上に、糖尿病患者に対するロスバスタチン投与による心血管イベント抑制作用は明らかである。

E. 結論

スタチン投与後、HbA_{1c}値が上昇した症例はアトルバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン投与群のいずれにも存在した。しかし、その比率はアトルバスタチン、プラバスタチン投与群に比べシンバスタチン投与群で高かった。

スタチン治療の適否は、予想される有益性と有害性の両者をつねに勘案して下されるものである。スタチン治療は心血管イベントのベースラインリスクの高い糖尿病患者においては心血管疾患を予防する極めて有効な治療法と考えられ、HbA_{1c}値が上昇する可能性があったとしても積極的に使用すべきと思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願、登録状況

なし

各種スタチン投与前後における HbA₁C 値の推移

アトルバスタチン

投与後

	~5.8	5.9~6.5	6.6~8.0	8.1~
投与前	80	16	4	0
	9	23	8	1
	4	10	28	4
	1	4	12	21

シンバスタチン

投与後

	~5.8	5.9~6.5	6.6~8.0	8.1~
投与前	12	5	0	0
	0	3	12	0
	0	2	3	0
	0	0	1	2

プラバスタチン

投与後

	~5.8	5.9~6.5	6.6~8.0	8.1~
投与前	43	13	1	0
	9	25	11	1
	5	13	42	3
	0	5	12	12

糖尿病患者の血管内皮機能に及ぼす statin 治療の影響

分担研究者 服部良之 (獨協医科大学内分泌代謝内科 教授)

研究要旨

vascular statin といわれている脂溶性 statin であるローコール (Fluva)と、もともと強力な LDL 低下作用を有する水溶性 statin である Crestor (Rosuva)をもちいて、2 型糖尿病患者の高コレステロール血症を治療し、その血管内皮機能に及ぼす影響を比較検討した。

A. 研究目的

statin は pleiotropic action として血管内皮機能の改善、炎症抑制効果など動脈硬化と深く関与している。今回我々は、vascular statin といわれている脂溶性 statin であるローコール (Fluva)と、もともと強力な LDL 低下作用を有する水溶性 statin である Crestor (Rosuva)をもちいて、2 型糖尿病患者の高コレステロール血症を治療し、その血管内皮機能に及ぼす影響を比較検討した。

B. 研究方法

24 名の高コレステロール血症 (LDL: 120 ~250 mg/dl)を有する糖尿病患者をランダムに 2 群に分け、Fluva 30 mg あるいは Rosuva 2.5 mg にて 3 ヶ月間治療を行い、その前後で体表超音波装置を用いて FMD を、また、血清脂質、hsCRP、oxLDL、尿中 isoprostane の測定を行った。

C. 研究結果

血糖コントロールは HbA1c が 7-9 であり、statin 治療前後でほとんどその変化を認めなかった。Fluva 群では、FMD は 3.85 ± 1.43 (%)より 5.61 ± 2.48 (%)と有意に改善した。Rosuva 群でも、 3.63 ± 1.76 (%)より 4.97 ± 2.70 (%)と有意に改善した。FMD の改善度には有意差は認められなかったが Fluva でより大きかった (F 1.76 ± 1.59 vs. R 1.34 ± 1.56)。一方 LDL-C は、Fluva 群で 152 ± 62.9 より 120 ± 43.9 と、Rosuva 群で 153 ± 29.4 より 91.9 ± 18.8 と有意に改善したが、その改善度は Rosuva 群で明らかに大きかった (Δ LDL: F -24 ± 28 vs. R -59 ± 32)。HDL-C は両群で軽度の上昇が認められ、hsCRP および oxLDL は両群で軽度の低下が認められたが、いずれも有意差はなかった。興味深いことに、尿中の Δ isoprostane (/Cr)は Fluva 群で 89 ± 100 と減少したのに対し、Rosuva 群で 18 ± 29.4 と変化がなかった。そして、Fluva 群において Δ FMD と Δ isoprostane に有意な逆相関が

認められた。

D. 考察

luvaは穏やかなLDL-C低下作用にもかかわらず、むしろ強い血管内皮機能改善作用を示した。これにはFluvaのもつ抗酸化作用と血管内皮細胞に対する直接作用が関与していると思われた。一方、Rosuvaは強力なLDL低下作用とFluvaに近い血管内皮機能改善作用を示した。以上より、

E. 結論

statinのLDL低下作用と血管内皮機能改善作用は必ずしも一致しないと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Effects of statins on vascular endothelial function in hypercholesterolemic patients with type 2 diabetes mellitus: Fluvastatin vs. rosuvastatin Int J Cardiol 2009 Jan (on line)

2. 学会発表

糖尿病患者の血管内皮機能に及ぼす statin 治療の影響：ローコール vs. クレストール 第52回日本糖尿病学会総会

G. 知的所有権の取得状況

なし

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

分担研究者 大類 孝 (東北大学加齢医学研究所 加齢老年医学研究分野 准教授)

研究要旨

糖尿病合併アルツハイマー病 (AD) 患者の認知機能の経時変化を明らかにするため、外来通院中の AD 患者を対象に神経心理検査 (MMSE および ADAS) を 1 年間隔で 2 回施行し、糖尿病合併群および糖尿病非合併群の 2 群に分けて 1 年間の認知機能の変化率を縦断的に比較検討した。その結果、糖尿病非合併 AD 患者では、MMSE の変化率は -1.09 (平均値) ± 0.14 (標準誤差) /年、ADAS の変化率は $+1.44 \pm 0.17$ /年であった。一方、糖尿病合併 AD 患者では、MMSE の変化率は -2.12 ± 0.15 /年、ADAS の変化率は $+3.91 \pm 0.22$ /年と、いずれの検査法においても認知機能の低下率が糖尿病非合併群に比して有意に大きかった ($p < 0.05$)。さらに、糖尿病合併 AD 患者群をインスリン使用群および非使用群の 2 群に分けて解析を行った結果、MMSE および ADAS の変化率はそれぞれ -2.44 ± 0.24 /年および $+4.82 \pm 0.53$ /年 (インスリン使用群)、 -1.78 ± 0.16 /年および $+3.02 \pm 0.29$ /年 (インスリン非使用群) とインスリン使用群で認知機能の低下が顕著であった。結論として糖尿病合併 AD 患者では認知機能の低下が進行し易く、とくにインスリン使用患者で顕著であった。今後、これらの患者では自己血糖管理が時間とともに困難になる事が予想され、家人およびケアマネージャーの早急な対応が重要と考えられた。

A. 研究目的

わが国の超高齢社会において、介護を必要とする認知症高齢者の絶対数は年々増加し、厚生労働省の予測によれば 2,015 年には国内総数で 250 万人に達すると予想されている。それら認知症疾患の中で、主要なものはアルツハイマー病 (AD) と脳血管性認知症であり、両者で認知症の約 8 割を占めている。一方、国内の糖尿病患者数は、この 40 年間で約 3 万人から 700 万人にまで急増しており、境界型糖尿病 (糖尿病予備軍) を含めると 2000 万人に及ぶとも言われる。

最近の研究では、糖尿病それ自体が脳血管性認知症のみならず、AD の危険因子であることが明らかにされている。今後高齢者の割合が急増するわが国では、糖尿病合併 AD 患者の絶対数も増加し、認知機能障害のため血糖の自己管理が困難になるなど医療および介護上大きな問題を惹き起こす可能性が高い。よって、糖尿病合併 AD 患者の病態を把握する事は最重要課題である。今回、私は糖尿病が認知機能に与える影響について明らかにすべく本研究を施行した。

B. 研究方法

東北大学病院老年科の物忘れ外来に通院中のAD患者61名(糖尿病合併例27名、糖尿病非合併症例34名、平均年齢74歳)を対象に、2008年1月から2010年1月にかけて神経心理検査を1年間隔で2回施行し、1年間の認知機能の変化を縦断的に検討した。神経心理検査として、Mini-Mental State Examination (MMSE) score および Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) を用いた。その後統計学的に解析を行い、 $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

(倫理面への配慮)

本研究では、外来カルテからデータが収集されたが個人名は記入されず、また一括して解析するため個人が特定される事はなくプライバシーが守られた。

C. 研究結果

糖尿病非合併AD患者($HbA1c < 5.8$, $n=34$)では、1年間のMMSEの変化率は -1.09 (平均値) ± 0.14 (標準誤差) /年でADASの変化率は $+1.44 \pm 0.17$ /年であった(MMSEの低下およびADASの上昇はいずれも認知機能の低下を示唆する)。一方、糖尿病合併AD患者($HbA1c > 5.8$, $n=27$)では、1年間のMMSEの変化率は -2.12 ± 0.15 /年、ADASの変化率は $+3.91 \pm 0.22$ /年といずれの検査においても認知機能の低下率が糖尿病非合併群に比して有意に大きかった($p < 0.05$)。次に、糖尿病合併AD患者群をインスリン使用群($n=13$)および非使用群($n=14$)の2群に分けて解析を行った結果、1年間のMMSEおよびADASの変化率はそれぞれ、

-2.44 ± 0.24 /年および $+4.82 \pm 0.53$ /年(インスリン使用群、 $n=13$)、 -1.78 ± 0.16 /年および $+3.02 \pm 0.29$ /年(インスリン非使用群、 $n=14$)とインスリン使用群で認知機能の低下が顕著に認められた。

D. 考察

これまで、2型糖尿病と認知症との関連については多くの疫学研究が報告されており、糖尿病が認知症発症のリスク上昇に関与することが示されている。一方、本縦断研究によって、糖尿病合併AD患者では非合併AD患者に比べて1年間の認知機能の低下が顕著である事が確認された。さらに、糖尿病合併AD患者の中でもインスリン使用群で認知機能の低下がより顕著である事も確認された。その詳細な機序は不明であるが、インスリン使用群で低血糖発作の経験例が多かったことから、高血糖による脳の微小血管障害(Micro-angiopathy)に加え急激な血糖値の下降による神経細胞障害の関与も考えられる。

E. 結論

糖尿病合併AD患者では認知機能の低下が現れやすく、とくにインスリン使用患者で顕著であった。そのような患者を在宅でケアする場合、自己血糖測定およびインスリン注射をはじめとする自己血糖管理が経時的に困難になる事が予想され、家人およびケアマネージャーを中心に迅速な対策を講じる必要がある。

F.研究発表

1. 論文発表

Asamura T, Ohrui T, Une K, Furukawa K,
Arai H. Centrally active ACEIs and
cognitive decline. Arch Intern Med 170:
107-108, 2010.

2. 学会発表

該当なし

G. 知的所有権の取得状況

なし

厚生労働科学研究費補助金

分担研究報告書

「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」

分担研究者 横手 幸太郎 千葉大学大学院医学研究院分子内科 教授

研究要旨

糖尿病患者における心血管イベント発症に関する全国後ろ向きコホートに関する研究の一環として、千葉県において平成 21 年 10 月に追跡調査を行い、心血管系イベントの発症と登録時の臨床データとの相関を検討した。その結果、登録時の年齢と血管系イベント発症との間に有意な正の相関を認め、拡張期血圧、血清 HDL コレステロール値とはそれぞれ、負の相関を認める傾向を示した。

A. 研究目的

厚生労働科学研究、「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」の一環として、千葉県におけるイベント発症率やイベント発症との関連因子の検討を行った。

B. 研究方法

平成 21 年 10 月に登録症例の追跡調査を行い、イベント発症と登録時の血圧値、血清脂質値、年齢との相関を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究の実施にあたり、千葉大学医学部倫理委員会の承認を得たのち、各被験者よりインフォームドコンセントを取得している。

C. 研究結果

千葉県においては 3 施設、計 232 症例(男性 123 名、女性 109 名)がエントリーされ

た。登録時の平均年齢は 65 歳、血圧の平均値は 133/73mmHg、平均 HbA1c 7.1%、血中脂質値の平均はそれぞれ血清総コレステロール値(TCHO) 202mg/dL、中性脂肪値(TG) 170mg/dL、HDL コレステロール(HDL-C) 55mg/dL であった。平成 21 年 10 月の時点では 73 症例が何らかの理由で受診を中断しており、残りの 159 症例に関して追跡調査を行った。その結果、14 症例に狭心症、心筋梗塞、心不全といった心血管系イベント(IHD)を認め、2 例に脳梗塞(CVD)、1 例に閉塞性動脈硬化症を認めた。その他、2 例が弁膜症の手術を試行されていた。死亡例は 5 症例であり、1 症例は心筋梗塞にて、1 症例は CABG 後、脳幹部梗塞にて死亡。残り 3 名に関しては原因を特定できなかった。続いて、IHD、CVD イベントを発症した 16 名とイベントフリーであった 152 症とを比較した結果、イベント発症群では有意に登録時の年齢が高く(71.71±7.1 vs. 63.9±11.0 歳, p=0.002)、拡張期血圧、血中 HDL 値が低い傾向にあった。

(拡張期血圧: 66.6 ± 14.7 vs. 74.5 ± 10.2 mmHg, $p=0.066$)、(血中HDL値: 47.7 ± 10.3 vs. 55.1 ± 14.7 mg/dL, $P=0.066$)

D. 考察

千葉県における糖尿病患者の心血管イベント発症率を検討した所、IHD 8.8%、CVD 1.25%であった。我が国における糖尿病患者のIHD、CVDの発症率がそれぞれ1.59%、1.43%であったという報告がなされており、千葉県における患者の選択に偏りがあった可能性は否定できないが、CVDの発症が多い可能性が示唆された。また関連因子として、年齢、拡張期圧、低HDL血症が挙げられた。今後、さらに個々の症例を詳細に検討することにより、千葉県の糖尿病患者におけるCVD発症が高い理由や、IHD、CVD発症者が登録後にどのような治療経過を辿っていたのかを検討することにより、糖尿病患者の予後改善因子が明らかになることが期待される。

E. 結論

特にありません。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) CCN3 Inhibits Neointimal Hyperplasia Through Modulation of Smooth Muscle Cell Growth and Migration. 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. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010 in press

2) Mexiletine suppresses nodal persistent sodium currents in sensory axons of patients with neuropathic pain. Iose S, Misawa S, Sakurai K, Kanai K, Shibuya K, Sekiguchi Y, Nasu S, Noto Y, Fujimaki Y, Yokote K, Kuwabara S. *Clin Neurophysiol.* 2010 in press

3) Hypoglycemia due to Ectopic Secretion of Insulin-like Growth Factor-I in a Patient with an Isolated Sarcoidosis of the Spleen.

Ogiwara Y, Mori S, Iwama M, Sawabe M, Takemoto M, Kanazawa N, Furuta K, Fukuda I, Kondo Y, Kimbara Y, Tamura Y, Chiba Y, Araki A, Yokote K, Maruyama N, Ito H. *Endocr J.* 2010 in press

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

5) 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). Yokote K, Saito Y; CHIBA. *J Atheroscler Thromb.* 2009 ;16:297-8.

6) Low HDL cholesterol is associated with the risk of stroke in elderly diabetic individuals: changes in the risk for atherosclerotic diseases at various ages. 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. Diabetes Care. 2009;32:1221-3.

7) Hepatitis B virus X protein shifts human hepatic transforming growth factor (TGF)-beta signaling from tumor suppression to oncogenesis in early chronic hepatitis B. Murata M, Matsuzaki K, Yoshida K, Sekimoto G, Tahashi Y, Mori S, Uemura Y, Sakaida N, Fujisawa J, Seki T, Kobayashi K, Yokote K, Koike K, Okazaki K. Hepatology. 2009;49:1203-17.

1. 横手幸太郎 (2009) 脂質異常症の病態と治療：脂質異常症の診療手順。月刊レジデント 2: 34-43.
2. 石橋俊, 横手幸太郎, 三井田孝, 吉田雅幸 (2009) <座談会> 診断の基本と治療の実践。特集：脂質異常症—基本を踏まえた実践。内科 103, 147-158.
3. 横手幸太郎. (2009) 禁煙のすすめ。健康保険組合情報誌：健康のひろば。(平成 21 年 1 月 1 日発行) 法研 (東京)
4. 横手幸太郎. (2009) HDL トレンド ②：Anti-inflammatory HDL と pro-inflammatory HDL。The Lipid 20, 88-89.
5. 藤本昌紀, 横手幸太郎. (2009) 糖尿病合併症の成因と対策：動脈硬化症の

特徴と検査法。臨床と研究 86, 61-64.

6. 横手幸太郎 (2009) 脂質検査アップデート：Non-HDL コレステロール。Medical technology 37, 155-158.
7. 横手幸太郎. (2009) 虚血性心疾患：脂質管理の実際。MP (Medical Practice) 26, 246-252.
8. 横手幸太郎 (2009) 薬の選び方・使い方のエッセンス：脂質異常症。治療 91, 1003-1008.
9. 横手幸太郎 (2009) ガイドラインに基づく生活習慣病の診療戦略：動脈硬化性疾患。循環 plus 9, 7-9.
10. 横手幸太郎 (2009) コレステロールを甘く見ない！動脈硬化徹底対策：メタボ健診でリスクを知る。NHK ぎょうの健康テキスト 5 月号.
11. 横手幸太郎 (2009) コレステロールを甘く見ない！動脈硬化徹底対策：知っておきたい脂質の目標値。NHK ぎょうの健康テキスト 5 月号.
12. 横手幸太郎 (2009) コレステロールを甘く見ない！動脈硬化徹底対策：治療は継続が力。NHK ぎょうの健康テキスト 5 月号.
13. 徳山宏丈, 竹本稔, 横手幸太郎. (2009) 腎疾患を有する脂質異常症の薬物治療, The Lipid 20, 65-71.
14. 河村治清, 横手幸太郎. (2009) 小腸コレステロールトランスポーター阻害薬, コレステロール：基礎から臨床へ, 寺本民生編, ライフサイエンス社, 188-191.
15. 徳山隆彦, 横手幸太郎. (2009) 糖尿病における脂質管理：糖尿病における LDL コレステロール管理のポイント。

- プラクティス 26, 383-389.
16. 横手幸太郎. (2009) きょうの健康Q & A: コレステロールを甘く見ない! 動脈硬化徹底対策. NHKきょうの健康テキスト8月号, 94.
 17. 横手幸太郎. (2009) 動脈硬化完全対策/コレステロールは自分で下げる: 小型高密度LDLの恐怖. PHPほんとうの時代226(8月号), 70-80.
 18. 横手幸太郎 (印刷中) カロリーリストラクション仮説によるアンチエイジング医学実践編: 血液中脂質検査. サイエンスに基づいたアンチエイジング医学入門.
2. 特別講演・シンポジウム等
 1. 横手幸太郎 (2009) (特別講演). メタボリックシンドローム時代の動脈硬化予防. 第9回メタボリックシンドローム研究会. 4月17日, 長岡医師会館.
 2. 横手幸太郎 (2009) (特別講演). 糖尿病合併症予防の最新エビデンスと脂質管理. 第22回熊谷地区生活習慣病講演会. 4月24日, 熊谷.
 3. 横手幸太郎 (2009) (テレビ解説). コレステロールを甘く見ない! 動脈硬化徹底対策: メタボ健診でリスクを知る. きょうの健康. 5月4日, 20:30~20:45放送, NHK教育テレビ.
 4. 横手幸太郎 (2009) (テレビ解説). コレステロールを甘く見ない! 動脈硬化徹底対策: 知っておきたい脂質の目標値. きょうの健康. 5月5日, 20:30~20:45放送, NHK教育テレビ.
 5. 横手幸太郎 (2009) (テレビ解説). コレステロールを甘く見ない! 動脈硬化徹底対策: 治療は継続が力. きょうの健康. 5月6日, 20:30~20:45放送, NHK教育テレビ.
 6. 横手幸太郎 (2009) (テレビ解説). きょうの健康Q&A: コレステロールを甘く見ない! 動脈硬化徹底対策. 5月8日, NHK教育テレビ.
 7. 横手幸太郎 (2009) (特別講演). メタボリックシンドロームと健康寿命. 江戸川みのはな会講演会. 5月14日, 東京.
 8. 横手幸太郎 (2009) (特別講演). 脂質低下療法とCKD. 第6回小見川医療フォーラム. 5月28日, 小見川.
 9. 横手幸太郎 (2009) (特別講演). メタボリックシンドロームと健康寿命. 平成21年度千葉市民文化大学. 6月3日, 千葉.
 10. 横手幸太郎 (2009) (特別講演). メタボリックシンドローム時代の脂質管理の考え方. 第15回副都心サーキュレーションセミナー. 7月1日, 東京.
 11. 横手幸太郎 (2009) (特別講演). 新しいエビデンスに基づく2型糖尿病治療戦略. 食後高血糖フォーラム in 千葉. 7月2日, 千葉.
- 横手幸太郎 (2009) (ラジオ解説). 動脈硬化と脂質管理. 『杏林シンポジア』新時代の高齢者医療シリーズ: 動脈硬化と脂質管理. 7月24日, ラジオNIKKEI.
13. 横手幸太郎 (2009) (特別講演). メタボリックシンドローム時代の脂質管理に求められる脂質管理とは? 第111回鈴鹿市医師会臨床集談会. 7月15

- 日，鈴鹿。
14. 横手幸太郎 (2009) (ランチョンセミナー)。動脈硬化予防のための脂質異常症診療。第1回アジア太平洋ヘルスプロモーション健康教育学会。7月19日，千葉。
 15. 横手幸太郎 (2009) (特別講演)。糖尿病合併症予防の最新エビデンスと脂質管理。奈良糖尿病学術講演会。7月23日，奈良。
 16. 横手幸太郎 (2009) (シンポジスト)。体質と高脂血症。日本体質医学会総会シンポジウム1 体質と Common Diseases。7月25日，東京。
 17. 横手幸太郎 (2009) (特別講演)。メタボリックシンドローム時代の脂質異常症診療。印旛郡市薬剤師会第4回研修会・薬局薬剤師会安全管理講習会。7月30日，成田。
 18. 横手幸太郎 (2009) (特別講演)。メタボリックシンドローム時代の脂質管理を考える。青森市脂質異常症講演会。7月31日，青森。
 19. 横手幸太郎 (2009) (特別講演)。健康寿命と動脈硬化予防:CKDの観点から。東葛クリニック院内研修会。8月3日，松戸。
 20. 横手幸太郎 (2009) (特別講演)。脂質異常症に対する薬物治療戦略 up-date。千葉西総合病院院内講演会。8月6日，松戸。
 21. 横手幸太郎 (2009) (基調講演)。千葉大学医学部附属病院におけるこれからの糖尿病診療について。第2回 CHIBA DIABETES NETWORK。8月26日，千葉。
 22. 横手幸太郎 (2009) (特別講演)。メタボリックシンドローム時代に求められる脂質管理とは？市川市医師会学術講演会。8月27日，市川。
 23. 横手幸太郎 (2009) (特別講演)。健康長寿のための生活習慣病診療。第103回東葉臨床医学セミナー。9月3日，佐倉。
 24. 横手幸太郎 (2009) (特別講演)。メタボリックシンドローム時代に求められる脂質管理とは？第5回実地医家生活習慣病研究会。9月5日，名古屋。
 25. 横手幸太郎 (2009) (特別講演)。健康長寿と代謝・整形外科疾患。高齢者慢性疾患治療フォーラム in EAST SAITAMA。9月9日，越谷。
 26. 横手幸太郎 (2009) (特別講演)。今さら聞けない脂質異常症の基礎知識と診療。第5回糖尿病治療フォーラム。9月10日，京都。
 27. 横手幸太郎 (2009) (特別講演)。メタボリックシンドローム時代に求められる脂質管理とは？日立市医師会学術講演会。9月11日，日立。
 28. 横手幸太郎 (2009) (特別講演)。糖尿病血管障害と腎症：代謝内科医の立場から。第16回新潟糖尿病性腎症研究会。9月17日，新潟。
 29. 横手幸太郎 (2009) (特別講演)。メタボリックシンドロームとヘルシーエイジング。君津木更津医師会学術講演会。9月18日，木更津。
 30. 横手幸太郎 (2009) (特別講演)。メタボリックシンドローム時代の脂質異常症治療。日常診療下の循環器医療を考える会。9月19日，金沢。

31. 横手幸太郎 (2009) (特別講演)。脂質低下療法とCKD。銚子市医師会学術講演会。9月24日、銚子。
32. 横手幸太郎 (2009) (特別講演)。メタボリックシンドローム時代の脂質異常症治療。兵庫動脈硬化予防・治療フォーラム2009。9月26日、神戸。
33. 横手幸太郎 (2009) (特別講演)。メタボリックシンドローム時代の脂質異常症治療。野田市医師会学術講演会。9月30日、野田。
34. 横手幸太郎 (2009) (パネリスト)。パネルディスカッション：フェノフィブラートがもたらすもの。フェノフィブラート発売10周年記念講演会：フェノフィブラートによる治療戦略の潮流。10月3日、東京。
35. 横手幸太郎 (2009) (座談会) 明日からの実地診療に役立つ最新の知識，Medical Practice 特集：脂質異常症。10月1日、東京。
36. 横手幸太郎 (2009) (教育講演) 療養指導各論(4)：薬物療法。日本糖尿病療養指導士認定機構 第10回日本糖尿病療養指導士認定機構講習会。10月11日、横浜。
37. 横手幸太郎 (2009) (特別講演) 長寿社会の包括的生活習慣病管理。習志野市医師会学術講演会。10月14日、千葉。
38. 横手幸太郎 (2009) (特別講演) メタボリックシンドロームの考え方とくすりの役割。千葉科学大学薬学部 第4回生涯教育講座／卒後教育講座／薬学部総合薬物治療学講演会。10月17日、銚子。
39. 横手幸太郎 (2009) (特別講演) 健康長寿へ向けた生活習慣病の包括的アプローチ。第4回生活習慣病談話会。10月30日、金沢。
40. 横手幸太郎 (2009) (特別講演)。メタボリックシンドローム時代の脂質異常症治療戦略。京都脂質異常症学術講演会。10月31日、京都。
41. 横手幸太郎 (2009) (特別講演) 代謝内分泌外来にて。第7回循環器physical examination講習会。11月1日、神戸。
42. 横手幸太郎 (2009) (特別講演) 糖尿病と目を考える：内科から見た内眼連携の可能性。第10回千葉県医師会医学会学術大会。11月19日、千葉。
43. 横手幸太郎 (2009) (特別講演) 第7回Vascular Events研究会：ヘルシーエイジングのための動脈硬化予防戦略。11月26日、千葉。
44. 横手幸太郎 (2009) (特別講演) 新しい糖尿病治療の可能性について。市原市糖尿病治療セミナー2009。12月2日、市原。
45. 横手幸太郎 (2009) (特別講演) Regressionのための脂質・血圧管理。Regression summit in Chiba。12月4日、千葉。
46. 横手幸太郎 (2009) (特別講演) 血管障害としての糖尿病性腎症。第21回日本糖尿病性腎症研究会 共催セミナー。12月5日、東京。
47. 横手幸太郎 (2009) (特別講演) 最新のエビデンスに基づく糖尿病診療のポイント。第133回船橋医療センター・船橋市医師会合同研修会、12月7

- 日、船橋
48. 横手幸太郎 (2009) (特別講演) 糖尿病治療におけるインクレチン製剤の位置づけ。CHIBA HP Faculty Meeting、12月9日、千葉
 49. 横手幸太郎 (2009) (特別講演) メタボリックシンドロームとアンチエイジング。第 回千葉大学眼科同窓会、12月13日、千葉
 50. 横手幸太郎 (2009) 生活習慣病における包括的管理の重要性。カデュエット発売記念講演会。12月21日、千葉。
 51. 横手幸太郎 (2010) (特別講演) 日常診療の中で TG・HDL をどう考えどう治療するか? 第 44 回日本成人病 (生活習慣病) 学術集会。ランチョンセミナーII。1月9日、東京。
 52. 横手幸太郎 (2010) (座談会) 女性内科の会。1月29日、東京。
 53. 横手幸太郎 (2010) (特別講演) 腎障害における血管保護の可能性。1月14日、東京。
 54. 横手幸太郎 (2010) (特別講演) 健康長寿へ向けた生活習慣病の包括的アプローチ。Vascular Diabetology Seminar in Matsuyama〜糖尿病を血管病として考える〜。1月15日、松山。
 55. 横手幸太郎、藤本昌紀 (2010) (特別講演) 新規エネルギー代謝抑制因子 Twist1 の活性調節機構およびクロマチン会合分子群の網羅的解析。第 6 回メタボリックシンドローム研究会、1月16日、東京。
 56. 横手幸太郎 (2010) (教育講演) 動脈硬化とメタボリックシンドローム。第 30 回メディコピア教育講演シンポジウム、1月17日、東京。
 57. 横手幸太郎 (2010) (特別講演) 血管障害反応と TGF- β シグナル。第 14 回病態代謝・血管医学セミナー、1月22日、熊本。
 58. 横手幸太郎 (2010) (特別講演) 最新のエビデンスに基づく糖尿病診療。仙台 EPA クリニカルセミナー、1月28日、仙台。
 59. 樋口誠一郎、田中麻美、横尾英孝、橘香穂里、石橋貴之、藤本昌紀、櫻井健一、田中知明、横手幸太郎、宮崎勝 (2010) (一般発表) 透析中に早朝低血糖を繰り返し、インスリノーマと診断された 1 例。第 47 回日本糖尿病学会 関東甲信越地方会、1月30日、大宮。
 60. 横手幸太郎 (2010) (特別講演) 新しい糖尿病治療の可能性について。君津木更津内科医会学術講演会、2月4日、千葉。
 61. 横手幸太郎 (2010) (特別講演) 薬。第 8 回糖尿病市民セミナー・東京、2月7日、東京。
 62. 横手幸太郎 (2010) (パネリスト) パネルディスカッション: メタボ (メタボリックシンドローム) の予防は糖尿病の予防。第 8 回糖尿病市民セミナー・東京、2月7日、東京。
 63. 横手幸太郎 (2010) (特別講演) 整形外科のための老年病内科学入門-骨粗鬆症を含めて-。千葉腰痛フォーラム 2010、2月10日、千葉。
 64. 横手幸太郎 (2010) (特別講演) 健康長寿へ向けた生活習慣病の包括的ア

アプローチ。第8回徳島リスクファクター研究会、2月12日、徳島。

横手幸太郎 (2010) (特別講演) 健康長寿へ向けた生活習慣病の包括的アプローチ。第4回抗加齢医学研究会、2月13日、浜松。

G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

1. 特許取得

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし。G. 知的所有権の取得状況
なし

厚生労働科学研究費補助金（糖尿病戦略等研究事業）

分担研究報告書

医工連携による血管機能・構造異常検出の試み

分担研究者 吉栖 正生

広島大学大学院医歯薬学総合研究科 教授

医学部・工学部連携研究（医工連携）の枠組みを用いて、糖尿病を含む動脈硬化の危険因子によって障害される血管系の機能と構造の異常を、新規技術により評価する試みを行っている。

A. 研究目的

本研究室では、医学部・工学部連携研究（医工連携）の枠組みを用いて、血管系の機能（血管内皮機能等）および血管系の構造の異常（腹部大動脈瘤等）を評価する試みを行っている。

近年、動脈硬化を主要な病態とする腹部大動脈瘤（AAA）が増加しており、腹部エコー検査で偶然に発見されるケースが多い。しかし一般に外来では診察時間の制約があり、腹部診察を行う機会は決して多くなく、瘤径が増大していても気付かれないことが多い。またメタボリック症候群の検診が始まり、腹囲を測定する機会は増えたが、立位測定のため触診には不向きである。

本研究では、座位で腹部の脈波を検出する装置を開発し、そのパターンからAAAのスクリーニングを試みる。

B. 研究方法

共同研究者らはすでに、座席シートに組み込んだエアパック・センサーにより、背部から腰部にかけての極微小振動を感じ、その生体信号から動脈脈波を検出することに成功している。本研究では、そのセンサー部分を小型化し、臥位で腹部大動脈波を検出できるプロトタイプ・モデルを開発している。

倫理面の配慮：

装置の開発段階では開発者が被験者を兼ねている。今後、応用の検討にあたっては、必要な倫理委員会で承認を得る。

C. 研究結果

後述のように特許出願を行った。

D. 考察

糖尿病自体は、AAAのリスクファクターにならないと言われているが、増加している本疾患の治療や予後に影響するなど、臨床的に密接な関係がある。

別紙3

今後は、腹部に複数のセンサーを置き、腹部大動脈の脈波情報を腹部全体で同時に捕捉し異常な大動脈脈波を検出できる腹部大動脈瘤のスクリーニング検査装置を開発する。

E. 結論

医工連携研究による血管機能・構造の解析は、動脈硬化性疾患の診断と治療に新たな展開の可能性をもたらすと考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kutluk A, Tsuji T, Ukawa T, Nakamura R, Saeki N, Yoshizumi M, Kawamoto M. A novel online method to monitor autonomic nervous activity based on arterial wall impedance and heart rate variability. *Med Biol Eng Comput.* 2010 [Epub ahead of print]

2. 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.* 16:230-238, 2009

3. 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. 48:987-992, 2009

4. 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. 53:674-681, 2009

5. Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M, Kihara Y. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circ J.* (Review) 73:411-418, 2009

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許出願

1. 血管内皮機能評価装置

辻 敏夫, 吉栖 正生 (他5名、2番目)

日本国特許出願 2009- 212533

2. 腹部大動脈瘤検出装置

吉栖 正生, 辻 敏夫 (他3名、1番目)

日本国特許出願 2009- 118095

厚生労働科学研究費補助金 分担研究報告書

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

分担研究者 曾根博仁（筑波大学大学院臨床医学系 内分泌代謝糖尿病内科 教授）

研究要旨

冠動脈疾患の高リスク集団である2型糖尿病患者コホートにおいて、基本的な脂質検査指標である総コレステロール(TC)、HDLコレステロール(HDL-C)、トリグリセリド(TG)に加え、Friedwaldの式で求めたLDLC、Non-HDL-C、TC/HDL-C比、LDLC/HDL-C比の、それぞれの冠動脈疾患発症予測マーカーとしての臨床的有用性を比較解析した。その結果、男性においてはNon-HDL-C、TC/HDL-C比、LDLC/HDL-C比などの差や比によって算出されるマーカーが、一方女性においてはTGのみが、それぞれ鋭敏な指標であった。今後は、これらの結果の背景などについてさらに検討していく必要がある。

A. 研究目的

糖尿病患者に発症する冠動脈疾患は、糖尿病特有の合併症ではないものの、糖尿病患者の生命予後に直結する重大な合併症である。糖尿病患者はそうでない者と比較して冠動脈疾患発症率が数倍以上高く、しかも重症で予後不良である。

一方、脂質異常症は、糖尿病患者においても、冠動脈疾患の強力な危険因子であることがよく知られており、糖尿病臨床の現場において、簡便・低コストでイベント予測能の高い臨床脂質マーカーを知ることは重要である。

総コレステロール (TC)、HDLコレステロール (HDL-C)、トリグリセリド (TG) は最も基本的な臨床脂質マーカーであり、その測定法については、十分に精度の検証や世界的な標準化がなされ、信頼しうる検査指標として広く使われてきた。

この三種類の検査値をFriedwaldの式 ($LDL-C = TC - HDL-C - TG / 5$) に投入することによって

算出されるLDLコレステロールは、臨床脂質マーカーとして、人種や薬物治療の有無に関わらず、冠動脈疾患の発症予測やリスク評価に広く使われてきた。

一方、TCからHDL-Cを引いた差であるNon-HDLコレステロール (Non-HDL-C) も、空腹時採血が不要なこと、計算が容易であること、TG画分を含有する包括的な血清脂質の評価が可能なこと、などから最近わが国でも普及が進みつつある。また、比を利用したマーカーであるTC/HDL-C比やTC/HDL-C比も、冠動脈疾患リスクマーカーとして臨床現場で長年使われてきた。

もともと心血管疾患発症リスクが高い2型糖尿病患者において、これらの検査指標のうち、どれがもっとも将来の冠動脈疾患発症をより鋭敏に予測できるかを知ることは重要である。最適なマーカーは、人種や性別によってかなり異なる可能性も考えられる。本年度は、日本人2型糖尿病患者のコホートにおいて、各種脂質マ