

201021059A

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

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22年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 林 登志雄

平成23（2011）年3月

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患等生活習慣病対策総合事業

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22年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 林 登志雄

平成23（2011）年3月

## 目次

I.	総括研究報告書	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	
II.	分担研究報告書	
1.	高齢糖尿病患者における Malnutrition Inflammation Atherosclerosis Syndrome	9
	荒木 厚	
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	16
	-ABCC8 polymorphism (Ser1369Ala): SU 薬による重症低血糖との関連-	
	渡邊 裕司	
3.	軽度認知機能障害 (MCI) およびアルツハイマー病における	18
	血中および脳脊髄液中のアディポサイトカインに関する研究	
	大類 孝	
4.	糖尿病大血管障害における CCN ファミリー分子 CCN3 の役割に関する検討	20
	横手 幸太郎	
5.	医工連携による血管機能異常検出の試み	29
	吉栖 正生	
6.	日本人 2 型糖尿病患者における各種脂質パラメータの冠動脈疾患予測能力	31
	曾根 博仁	
7.	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	50
	川嶋 成乃亮	
8.	ケース・コホート研究データの解析方法に関する研究	52
	久保田 潔	
9.	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	67
	服部 良之	
10.	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	69
	能登 洋	
11.	高齢糖尿病患者の認知機能低下に関連する因子の検討	71
	梅垣 宏行	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	74
IV.	研究成果の刊行物・別刷	76



# I. 総括研究報告書

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

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

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）

研究要旨 当研究は平成 16-18 年度厚生科学研究費補助金で施行したコホート研究「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」（主任研究者:井口前名大病院長）を元に、初診時成績まで、及び平成 19,20 年度の後ろ向き及び現在までの前向きの検討を行い後期高齢者を含む本邦最大規模の糖尿病研究の一つとして発展させようとするものである。

当研究には糖尿病・内分泌、循環器、老年の各内科、臨床薬理学、薬剤疫学等の専門家全員が継続参加した。16年度に全国 40 関連病院より登録された自立 2 型糖尿病患者 4014 名を対象に 22 年秋、登録後 5.5 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すると共に、初診時からの成績の確認、糖尿病に加え合併する脂質異常症や高血圧症の治療効果、及びそれによる医療経済効果等の年代別、性別解析を行った。合わせて、国立国際医療研究センター糖尿病情報センターへのデータベース化も進めた。5.5 年間での症例補足率は 84%で、先行する糖尿病研究の補足率（50-70%）よりも高く、平均年齢 67 歳である。方法解析には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。20 年度 9 月末時点で 84%を捕捉し 129 例の虚血性心疾患、93 例の脳梗塞を認めた。

分担研究者

荒木 厚 東京都健康長寿医療センター・内分泌学 部長  
渡邊 裕司 浜松医科大学・臨床薬理学 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・総合診療科 副院長  
久保田 潔 東京大学大学院・医学研究科・薬剤疫学 教授  
服部 良之 独協医科大学医学部・内分泌・代謝学 教授  
能登 洋 国立国際医療センター病院・糖尿病代謝症候群診療部 医長  
梅垣 宏行 名古屋大学医学部附属病院・老年内科 助教

## A. 研究目的

生活習慣の変化や高齢化に伴い増えている糖尿病は、虚血性心疾患(IHD)や脳血管障害(CVA)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。成績は国際医療センター糖尿病情報センターデータベースにも登録する。

本研究の基盤となる研究は16-18年度厚生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」(主任研究者・井口昭久前名大病院長)である。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名を登録し19年春、2年経過時までIHD、CVAの発症、入院及び全死亡を後期高齢者(糖尿病:1013名)を含めて観察した。本研究は後ろ向き研究として初診時からの記録とともに、19,20年度成績を検討する。さらに前向き研究として21,22年の成績もみる。心血管病の発症に加え、糖尿病コントロール、脂質、血圧等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。

研究の特色は以下である。糖尿病患者(登録時)4000名の検討は本邦最大規模で、2年経過時で94.3%と高い追跡率をうる

事ができていた。登録時平均年齢67歳(40-83歳,自立者)で心脳血管病発症率が年約2%と高い。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等である。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」時の分担研究者(糖尿病・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)全員が今回の研究にも参集して頂けた。

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した。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決定した。病歴、3大合併症及び認知症の進行状況、医療経済も検討した。

2) 20,21年度の虚血性心血管病(心、脳血管障害)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(糖尿病罹患: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20,21年度発症例にあてはめ後ろ向きに検討する。

3) 主任研究者は集積された初診時か

らの成績をデータベース化し、順次国立国際医療研究センター糖尿病情報センターに登録する事とした。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、治療内容の確認等を進める。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した。安全管理委員を2名の教授に依頼し研究の安全性等を評価頂いた。

結果)

1)前年研究を引き継ぎ22年4月中に、班員の先生方と今年度研究実施内容を確認した。合わせて安全管理モニターをお願いしている名大、浜医大2名の教授に随時試験経過を報告した。東大薬剤疫学久保田教授と薬物療法等治療効果判定を目的とした詳細調査法として決定しているケースコホート研究のサブコホート群を乱数表にて選定し各施設で検討して頂いた。国際医療福祉大学佐藤前教授(前年度班員、今年度研究協力者)の指導により医療、介護費を含む医療経済解析を進めた。9月に東京にて班会議を開催し、昨年度集計した4年度までの成績、初診時からの成績、糖尿病罹患歴と各イベントとの関係、進行中の医療経済解析、認知症研究等を報告した。12月までに全例調査の平成22年9月末までのイベント記録を全参加施設から回収し84%以上の回収率を得た。ケースコホートコントロール研究のサブコホート群をランダムに約400例選定(各イベント発症予想者の三倍)し、過去5年間のイベント記録と合

わせ、各施設で調査を進めて頂いた。現在全記録を回収し解析を進めている。

2)国立国際医療センター糖尿病科野田部長、能登医長(分担研究者)、入力解析ソフト開発者等と意見交換を重ね糖尿病情報センターにデータベースとしての入力作業を進めるに至った。

3)全例調査の解析では、当初2年間の成績から虚血性心疾患(IHD)に対し低HDL-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)には低HDL-Cが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た。

4)分担研究では浜松医大より糖尿病患者の遺伝子変異が糖尿病治療薬スルフォニルウレアと重症低血糖発症に関与するかの臨床研究報告を頂いた。筑波大より2型糖尿病患者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。

(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21年度及び22年度9月末までの全例調査における血管イベント発症調査

に加え、サブコホート 410 名の詳細調査を施行した。これまでの検査値推移、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している。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、登録作業を進めてきた。7年間の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 8%にのぼり 1)心疾患, 脳血管障害別, 2) LDL, HDL 濃度, 3)糖尿病重症度, 4)糖尿病歴, 5) 糖尿病治療形態別 (薬剤, インスリン等) 6)高脂血症薬剤別, 7)血圧薬剤別等で男女,年代別評価をすすめた。ケースコホート研究を採用した事で、対象例の薬歴等も詳細に検討でき、本邦で初めて、糖尿病観察研究における糖尿病治療、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を試みている。さらに、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おり、本邦糖尿病治療の比較的普遍的な患者層を広く捉えられていると考えている。

#### 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」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 4014 名を登録した。後ろ向き及び前向き調査で 22 年秋の 5.5 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。症例追跡率は約 84%で、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た。

#### 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. Matsui-Hirai H, Hayashi T, Yamamoto S, Ina K, Maeda M, Kotani H, Iguchi A, Ignarro LJ, Hattori Y. Dose-Dependent Modulatory Effects of Insulin on Glucose-induced Endothelial Senescence in vitro and in vivo: A Relationship between Telomeres and Nitric Oxide. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011 (in press)
2. Hayashi T, Nomura H, Ina K, Kato T, Hirose T, Nonogaki Z, Suzuki Y. Place of death for the elderly in need of end-of-life home care: A study in Japan.



- Arch Gerontol Geriatr. 2011 (in press)
3. Ochiai M, Hayashi T, Morita M, Ina K, Maeda M, Watanabe F, Morishita K. Short-term effects of L-citrulline supplementation on arterial stiffness in middle-aged men. *Int. J. Cardiology* 2011 (in press)
  4. Ina K, Hayashi T, Nomuraa H, Ishitsukaa A, Hirai H, Iguchi A. Depression, quality of life (QoL) and will to live of community-dwelling postmenopausal women in three Asian countries: Korea, China and Japan. *Archive Ger. Gel.* 2011 (in press)
  5. Napoli C, Cacciatore F, Hayashi T, Casamassimi A, Casini C, Al-Omran M, Ignarro LJ. Endothelial Progenitor Cells as Therapeutic Agents in the Microcirculation. *Atherosclerosis* 2011;215:9-22
  6. Hirai H, Kanaya R, Maeda M, Qunfang D, Ina K, Hayashi T. The role of insulin growth factor on atherosclerosis and endothelial function: The effect on hyperlipidemia and aging. *Life Sci.* 2011;88:425-31.
  7. 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;10:115-130
  8. 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* 2010; 145:21-26
  9. de Nigris F, Crudele V, Hayashi T, Al-Omran M, Ignarro LJ, Napoli C et al. CXCR4/YY1 inhibition impairs VEGF network and angiogenesis during malignancy *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107:14484-14489.
  10. Zhang X-H, 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 Pharmacology* 2010; 159:928-938
  11. Une K, Takei YA, Tomita N, Asamura T, Ohru T, Furukawa K, Arai H. Adiponectin in plasma and cerebrospinal fluid in MCI and Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2011 (in press)
  12. Asamura T, Ohru 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. 2011 (in press).
13. Asamura T, Ohru T, Une K, Furukawa K, Arai H. Centrally Active ACEIs and cognitive decline. *Arch Intern Med.* 2010;170:107-8
  14. 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.
  15. 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.* 2011 (in press)
  16. T. Shimoyama, S. Hiraoka, M. Takemoto, M. Koshizaka, H. Tokuyama, T. Tokuyama, A. Watanabe, M. Fujimoto, H. Kawamura, S. Sato, Y. Tsurutani, Y. Saito, B. Perbal, H. Koseki, K. Yokote, CCN3 inhibits neointimal hyperplasia through modulation of smooth muscle cell growth and migration. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 30 675-82
  17. Suzuki S, Tanaka T, Poyurovsky MV, Nagano H, Mayama T, Ohkubo S, Lokshin M, Hosokawa H, Nakayama T, Suzuki Y, Sugano S, Sato E, Nagao T, Yokote K, Tatsuno I, Prives C. Phosphate-activated glutaminase (GLS2), a p53- inducible regulator of glutamine metabolism and reactive oxygen species. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107:7461- 66.
  18. 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;121:719-724.
  19. 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. Hypoglycemia due to ectopic secretion of insulin-like growth factor-I in a patient with an isolated sarcoidosis of the spleen. *Endocr J.* 2010;57:325-330.
  20. Kimura K, Shimano H, Yokote K, Urashima M, Teramoto T. Effects of Pitavastatin (LIVALO Tablet) on the Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) in Hypercholesterolemic Patients with Chronic Kidney Disease. *J Atheroscler Thromb.* 2010; 30:17:601-9
  21. Shimoyama, T., Hiraoka, S., Takemoto, M., Koshizaka, M., Tokuyama, H., Tokuyama, T., Watanabe, A., Fujimoto, M., Kawa

- mura,H.,Sato,S.,Tsurutani,Y.,Saito,Y.,P  
 erbal,B.,Koseki,H.,Yokote,K. CCN3  
 Inhibits Neointimal Hyperplasia  
 Through Modulation of Smooth Muscle  
 Cell Growth and Migration.  
 Arterioscler Thromb Vasc Biol.2010;  
 30:675- 82.
22. Ohnishi, S., Fujimoto, M., Oide, T.,  
 Nakatani, Y., Tsurutani, Y., Koshizaka,  
 M., Mezawa, M., Ishikawa, T.,  
 Takemoto, M., Yokote, K. Primary lung  
 cancer associated with Werner  
 syndrome.. *Geriatr Gerontol Int.*  
 2010;10:319-323.
23. Yokoyama H, Sone H, Yamada D,  
 Honjo J, Haneda M. Contribution of  
 glimepiride to basal-prandial insulin  
 therapy in patients with type 2 diabetes.  
*Diabetes Res Clin Pract.* (in press)
24. Heianza Y, Hara S, Arase Y, Saito K,  
 Totsuka K, Tsuji H, Kodama S, Hsieh  
 SD, Yamada N, Kosaka K, Sone H. Low  
 Serum Potassium Levels and Risk of  
 Type 2 Diabetes:Toranomon Hospital  
 Health Management Center Study 1  
 (TOPICS 1). *Diabetologia* (in press)
25. 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;  
 210: 674-677.
26. Kimura H, Kon N, Furukawa S,  
 Mukaida M, Yamakura F, Matsumoto  
 K, Sone H, Murakami- Murofushi K.  
 Effect of endurance exercise training on  
 oxidative stress in spontaneously  
 hypertensive rats (SHR) after  
 emergence of hypertension. *Clin Exp  
 Hypertens*, 2010;32:407-415.
27. Kishimoto Y, Tani M, Uto-Kondo H,  
 Saita E, Iizuka M, Sone H, Yokota K,  
 Kondo K. Effects of magnesium 1 on  
 postprandial serum lipid responses in  
 healthy human subjects. *British  
 Journal of Nutrition* 2010;103:469-472.
28. Kishimoto Y, Tani M, Uto-Kondo H,  
 Iizuka M, Saita E, Sone H Kurata H,  
 Kondo K. Astaxanthin suppresses  
 scavenger receptor expression and  
 matrix metallo- proteinase activity in  
 macrophages. *Eur J Nutr* 2010;  
 49:119-126.
29. 国立国際医療研究センター病院  
 糖尿病標準診療マニュアル（一般診療  
 所・クリニック向け）。  
[http://www.ncgm-dmic.jp/html/Katsuyo  
 uEtc.html](http://www.ncgm-dmic.jp/html/Katsuyo<br/>
  uEtc.html) 2010年 第2版（2011年  
 4月第3版公開）
30. 国立国際医療研究センター 糖尿病  
 情報センター 糖尿病情報サービス  
 EBM論文情報/ 論文の紹介 2010年以  
 降 毎月追加更新中。  
[http://www.ncgm-dmic.jp/public/articleI  
 nfoSearch.do](http://www.ncgm-dmic.jp/public/articleI<br/>
  nfoSearch.do)

31. 能登洋, 本田律子, 野田光彦. 国立国際医療研究センターによる「糖尿病情報サービスの展開」. 治療. 92 : 2025-2029, 2010
32. 能登洋. 糖尿病治療薬と動脈硬化性疾患のエビデンスを斬る -「エビデンス」に使われないために-. 第1回 血糖管理目標値. PRACTICE. 27:367-370, 2010
33. 能登洋. 糖尿病治療薬と動脈硬化性疾患のエビデンスを斬る -「エビデンス」に使われないために-. 第2回 糖尿病治療薬の臨床的効用 PRACTICE . 27:481-486, 2010
34. 能登洋. 糖尿病治療薬と動脈硬化性疾患のエビデンスを斬る -「エビデンス」に使われないために-. 第3回 血糖以外のリスクファクター PRACTICE . 27:615-618, 2010
35. 能登洋 .かかりつけ医のための血糖コントロール基本戦略. Medico. 42 : 38-41, 2011
36. 能登洋 .糖尿病診療マニュアル. Medico. 42 : 53-56, 2011
37. 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).
38. Umegaki H. Pathophysiology of cognitive dysfunction in older people with type 2 diabetes: vascular changes or neurodegeneration? Age and Ageing , 2010;39:8-10
39. Umegaki H, Kawamura T, Kawano N, Umemura T, Kanai A, and Sano T. Factors Associated with Cognitive Declines in Elderly Diabetics Dement Geriatr Cogn Disord Extra. 2011 (in press)
40. Umegaki H. Neurodegeneration in diabetes mellitus. In: Shamim A eds. Neurodegeneraion 1st edn. Austin TX, Landes, 2010
41. Kawai K, Kawashima S, Miyazaki T, Tajiri E, Mori M, Kitazaki K, Shirohani 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.
- H. 知的財産権の出願, 登録状況  
なし



## II. 分担研究報告書

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）

分担研究報告書

高齢糖尿病患者における Malnutrition Inflammation Atherosclerosis Syndrome

分担研究者 荒木厚（東京都健康長寿医療センター 内分泌学 部長）

研究協力者 井藤英喜（東京都健康医療センター センター長）

研究要旨 高齢者糖尿病や腎不全の動脈硬化性疾患は従来の危険因子では説明できない場合がある。慢性腎不全の動脈硬化の成因として、低アルブミン血症と炎症の両者が合併した Malnutrition Inflammation Atherosclerosis Syndrome (MIAS) が注目されている。そこで高齢糖尿病患者において MIAS がどの程度存在するか、この低栄養と炎症の合併が動脈硬化の指標や動脈硬化性疾患と関連するかどうかについて検討を加えた。対象は 65 歳以上の高齢糖尿病患者 833 例（年齢：76.4：年齢糖尿病、男 344 例、女 489 例）である。血清 CRP 値（0.60mg/dl 以上）と血清アルブミン値（3.5g/dl 未満）に該当するかどうかで、①対照群、②炎症のみ群、③低栄養のみ群、④低栄養・炎症群の 4 群に分類し、動脈硬化の指標と動脈硬化性疾患との関連について検討した。高齢糖尿病患者の 11.5% が低栄養のみ群、8.5% が低栄養・炎症合併群であった。低栄養のみ群、および低栄養・炎症合併群の頸動脈 IMT および脈波速度は対照群と比べて高値を示し、ABI は低値を示した。低栄養のみ群、低栄養・炎症合併群で IHD、PVD の頻度が高値であった。脳血管障害の頻度は、低栄養に炎症が合併して初めて有意に増加を示した（ $P < 0.05$ ）。断面調査により、高齢者糖尿病における MIAS は動脈硬化、および動脈硬化性疾患と関連することが示された。

A. 研究目的

糖尿病、とくに高齢者糖尿病の動脈硬化性疾患の発症は高血糖、高血圧、脂質異常症などの従来の危険因子では説明できない場合がある。慢性腎不全患者も動脈硬化の進行しやすく、この原因も血圧等では説明ができず、その動脈硬化の成因として、炎症と低アルブミン血症の両者が合併した Malnutrition Inflammation Atherosclerosis Syndrome (MIAS) が注目されている。

これまで、低アルブミン血症は糖尿病患者の頸動脈狭窄や心血管死亡と関連することを報告した。そこで、高齢糖尿病患者を対象とし、①血清アルブミン値と血清 CRP 値を指標とした MIAS がどの程度存在するか、②この低栄養と炎症が重積した病態が動脈硬化の指標や動脈硬化性疾患と関連するかどうかについて検討を加えた。

B. 研究の対象と方法

研究の対象は 2006～2009 年に当センター糖尿病・代謝・内分泌内科に糖尿病教育または血糖コントロール入院した 1600 例の内、血清 CRP と血清アルブミンを含む血液検査、ABI、脈波速度、頸動脈エコーを施行しえた 65 歳以上の高齢糖尿病患者 833 例である。年齢は 76.4。年齢は歳(65～97 歳)、男 344 例、女 489 例で罹病期間は 15.5 期間は病年、BMI 23.5 患者を施行、HbA1c 8.8 患者を施行である。治療法は食事のみ 126 例、経口血糖降下薬のみ 525 例、インスリン治療 172 例である。認知機能の指標の MMSE は 25.1。認知機であった(n=665)。

動脈硬化の危険因子(血圧、TC、HDL-C、TG、LDL-C、HbA1c)、腎症マーカー(微量アルブミン尿、24 時間 Ccr)、インスリン抵抗性の指標(HOMA-r、空腹時 CPR)を測定した。

動脈硬化性疾患は虚血性心疾患 (IHD)、脳 MRI で確認された脳血管障害(無症候性を含む) (CVD)、臨床的に診断された閉塞性下肢動脈硬化症 (PVD)を評価した。炎症マーカーは血清 CRP 値 (mg/dl) から 5 分位 (0.04 未満、0.04～0.08 未満、0.08～0.15 未満、0.15～0.60 未満、0.60 以上)に分けて、最大 5 分位の 0.60 mg/dl 以上を炎症ありとした。

低栄養のマーカーは血清アルブミン値 (g/dl)の分布から 4 分位 (3.5 未満、3.5～3.9 未満、3.9～4.1 未満、4.1 以上) の最小 4 分位の 3.5 g/dl 未満に該当する場合を低栄養ありとした。

以上の血清 CRP 値と血清アルブミン値のカットオフ値より、以下の 4 群に分類した:①対照群、②炎症のみ群、③低栄養のみ群、④低栄養・炎症群。

動脈硬化の指標は ABI,PWV,頸動脈 IMT を用いた。ABI は左右の ABI (下肢血圧/上肢血圧) の最小値を用い、脈波速度 (PWV) は左右の PWV の最大値をとった。頸動脈 IMT は左右の最大値をとった。単変量解析は t 検定または  $\chi^2$  検定を用いた。また、4 群間の臨床指標の比較は分散分析、および多重比較 (Dunnett 法) で行った。

### C. 研究結果

1)血清 CRP 値とアルブミン値から分けた 4 群の是症例に占める頻度は炎症も低アルブミン血症もない対照群 65.3%、炎症群のみ群 16.4%、低栄養のみ群 (=低アルブミン血症群) 11.5%、低栄養・炎症合併群 8.5%であった。4 群の臨床的特徴を表 1 に示す。低栄養群、低栄養・炎症合併群は、対照群と比べて高齢で罹病期間が長く、MMSE が低かった。低栄養・炎症合併群は他の群と比べて BMI が低値であった。

2)4 群間で頸動脈 IMT、PWV、ABI を比較した (図 1)。低栄養のみ群、低栄養・炎症合併群の頸動脈 IMT および脈波速度は対照群と比べて高値を示した。ABI は、低栄養のみ群、低栄養・炎症合併群が低値であり、低栄養のみ群と対照群の差は有意であった ( $P<0.05$ )。

3)次に、4群間でIHD、CVD、PVDの頻度を比較した(図2)。低栄養のみ群、低栄養・炎症合併群でIHD、PVDの頻度が高値であった。また、脳血管障害の頻度は、低栄養に炎症が合併して初めて有意に増加を示した( $P<0.05$ )。

4)さらに、4群間で腎症の指標である微量アルブミン尿、24時間Ccrを比較すると、低栄養のみ群、低栄養・炎症合併群で、対照群と比較して有意に24時間Ccrの低値、微量アルブミン尿高値を認めた(両群共に $P<0.001$ )。

5)表2に示すように4群間で動脈硬化の危険因子やインスリン抵抗性を比較した。炎症群のみ群ではHDL-C低値、HOMA-rの高値があり、低栄養のみ群では収縮期血圧高値を認めたが、低栄養・炎症合併群ではHDL-C低値、HOMA-r高値があるだけで、TCやLDL-Cはむしろ低値であった。

6)次に共分散分析により、年齢、TC、SBP、HbA1c値を補正しても、低栄養・炎症とABI低値( $P<0.001$ )、および頸動脈IMT高値( $P<0.05$ )との関連性の有意性は継続した。

#### D.考察

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<sup>1-4)</sup>。低栄養と炎症が重なり、炎症性サイトカインが産生され、動脈硬化が促進するという Malnutrition

Inflammation Atherosclerosis Syndrome (MIAS)という仮説が提唱されている<sup>4)</sup>。本研究はこのMIASと同様な病態が高齢者糖尿病に存在かどうかを65歳以上の高齢糖尿病患者833例の断面調査で検討をしたものである。

その結果、低栄養単独が11.5%であるに対し、MIASに相当する低栄養・炎症合併は8.5%もあることが明らかとなった。この低栄養・炎症合併の糖尿病患者は無症状であることもまれではなく、注意を要する。

低栄養・炎症合併の糖尿病患者は、低栄養のみの患者と同様に、対照と比べて動脈硬化の指標である頸動脈IMT高値、脈波速度高値、ABI低値を示した。これらは、年齢、収縮期血圧、コレステロールを補正しても、低栄養・炎症とIMTやABIの関連が見られた。また、低栄養・炎症合併群、低栄養のみ群の両者とも動脈硬化性疾患のIHD、PVDの頻度が高くなり、低栄養・炎症合併群のみCVDの頻度が有意に高くなった。したがって、低栄養と炎症が重なるMIASは高齢糖尿病患者の動脈硬化と関連することが明らかとなった。

このMIASの背景には、腎機能障害とインスリン抵抗性が存在する。本研究でも、低栄養・炎症合併群では、対照と比べて微量アルブミン尿が多く、24時間クレアチニンクリアランスが低値であった。また、HOMA-rは低栄養・炎症合併群で高値であり、インスリン抵抗性がこの動



脈硬化進行を一部説明できる可能性がある。しかし、低栄養単独でも動脈硬化が進行していることを考えると、未知の因子がこの低栄養・炎症における動脈硬化に関与していると思われる。

#### E. 結論

断面調査により、高齢者糖尿病における MIAS は動脈硬化、および動脈硬化性疾患と関連することが示された。高齢者の動脈硬化では、過剰栄養のみならず低栄養および炎症に留意すべきことが示唆された。

#### F. 引用文献

1. 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.
2. 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.

3. 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.
4. 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.

#### G. 論文発表

1. Mori S, Fuku N, Chiba Y, Tokimura F, Hosoi T, Kimbara Y, Tamura Y, Araki A, Tanaka M, Ito H. Cooperative effect of serum 25-hydroxyvitamin D concentration and a polymorphism of transforming growth factor-beta1 gene on the prevalence of vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 28: 446-450, 2010.
2. Nomura K, Eto M, Kojima T, Ogawa S, Iijima K, Nakamura T, Araki A, Akishita M, Ouchi Y. Visceral fat

- accumulation is associated with metabolic risk factor clustering in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 58: 1658-1663, 2010.
3. 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* 57:325-330, 2010.
  4. 金原嘉之, 荒木 厚, 足立淳一郎, 田村嘉章, 千葉優子, 森聖二郎, 井藤英喜: 清涼飲料水の多飲を契機にケトアシドーシスで発症した緩徐進行 1 型糖尿病の一例. *糖尿病* 53:357-362, 2010.
  5. 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* 47 : 140-147, 2010.
  6. 荒木 厚 : 栄養障害. *日本老年医学会雑誌* 47 : 140-147
  7. 荒木 厚: 糖尿病: 後期高齢者診療ガイド. *治療* 92 : 86-92, 2010.
  8. 荒木 厚: 糖尿病患者における認知症とインスリン抵抗性. *日本臨床* 68 : 569-574, 2010.
  9. 荒木 厚: 高齢者と食事. *Aging & Health* 18(4):6-10, 2010.
  10. 千葉優子, 荒木 厚 : 高齢者における低血糖の診療. *内分泌・糖尿病・代謝内科* 30 : 184-189, 2010.
  11. 千葉優子, 荒木 厚 : 高齢糖尿病とインクレチン製剤の関係は? 肥満と糖尿病 9:573-574, 2010.
  12. 荒木 厚 : 糖尿病と認知症. *PRACTICE* 27 : 445-450, 2010.
  13. 荒木 厚, 本庶祥子, 越山裕行: 糖尿病. 高齢者に対する薬の安全処方. 桑島巖編, 日本医事新報社, pp 105-114, 2010.
  14. 荒木 厚 : 食欲不振、体重減少. 高齢者に対する薬の安全処方. 桑島巖編, 日本医事新報社, pp 105-114, 2010.
  15. 荒木 厚 : 高齢者の生活指導. 新老年学第 3 版. 大内尉義, 秋山弘子編, 東京大学出版会, 東京, pp 481-490, 2010.
  16. 荒木 厚 : 高齢者糖尿病の治療における留意点. *糖尿病研修ノート*. 永井良三 (シリーズ総監修), 門脇孝 (責任編集), 加来浩平, 花房俊昭, 羽田勝計, 稲垣暢也, 出雲博子編, 診断と治療社, 東京, pp431-434, 2010.
- H. 学会発表
1. 荒木 厚, 金原嘉之, 田村嘉章, 千葉優子, 森聖二郎, 井藤英喜 : 持続皮下血糖測定システム (CGMS) によるグリクラジド投与高齢糖尿病患者

- の夜間低血糖と食後高血糖の評価の試み. 第 53 回日本糖尿病学会年次学術総会. 岡山, 5 月 29 日, 2010.
2. 金原嘉之、荒木 厚、田村嘉章、千葉優子、森聖二郎、井藤英喜：高齢糖尿病患者の低アルブミン血症は心血管疾患死の予知因子である. 第 53 回日本糖尿病学会年次学術総会. 岡山, 5 月 29 日, 2010.
  3. 千葉優子、荒木 厚、飯室聡、篠崎智大、櫻井孝、梅垣宏行、金原嘉之、森聖二郎、大橋靖雄、井藤英喜：高齢者糖尿病の低血糖とインスリン使用は認知機能低下の予知因子である. 第 53 回日本糖尿病学会年次学術総会. 岡山, 5 月 29 日, 2010.
  4. 荒木 厚：(教育講演) 栄養障害. 第 52 回日本老年医学学術集会. 神戸, 6 月 24 日, 2010.
  5. 千葉優子、荒木 厚、飯室聡、櫻井孝、梅垣宏行、金原嘉之、森聖二郎、井藤英喜：高齢者糖尿病における低血糖と認知機能低下との関連. 第 52 回日本老年医学学術集会. 神戸, 6 月 26 日, 2010.
  6. 金原嘉之、荒木 厚、田村嘉章、千葉優子、森聖二郎、井藤英喜：高齢糖尿病患者の低アルブミン血症と心血管疾患死との関連について. 第 52 回日本老年医学学術集会. 神戸, 6 月 25 日, 2010.
  7. 飯島勝矢、飯室聡、櫻井孝、梅垣宏行、荒木 厚、井藤英喜：高齢糖尿病患者における Physical Activity (生活活動強度) の低下は独立した総イベント予測因子となり得る：J-EDIT 試験. 第 52 回日本老年医学学術集会. 神戸, 6 月 24 日, 2010.
  8. 小林一貴、森聖二郎、千葉優子、細井孝之、金原嘉之、荒木 厚、井藤英喜：閉経後骨粗鬆症において TGF- $\beta$  遺伝子多型と血中 25 水酸化ビタミン D 濃度により脊椎圧迫骨折リスクを評価する方法の確立. 第 52 回日本老年医学学術集会. 神戸, 6 月 24 日, 2010.
  9. 藤原佳典、齊藤京子、金憲経、吉田裕人、内田勇人、小川貴志子、荒木 厚、渡辺修一郎、新開省二：温泉利用型施設を活用する総合健康プログラムの開発—1. 生活習慣病予防. 第 52 回日本老年医学学術集会. 神戸, 6 月 24 日, 2010.
  10. 齊藤京子、藤原佳典、金憲経、吉田裕人、内田勇人、小川貴志子、荒木 厚、渡辺修一郎、新開省二：温泉施設を活用する総合健康プログラムの開発—2. 介護予防. 第 52 回日本老年医学学術集会. 神戸, 6 月 24 日, 2010.
  11. 荒木 厚：(基調講演) 高齢者の糖尿病治療. 第 10 回 TAMA 生活習慣病フォーラム. 調布, 9 月 18 日, 2010.
  12. 鄭仁熙、千葉優子、山下美華、金原嘉之、森聖二郎、井藤英喜、荒木 厚：抗 GAD 抗体陰性かつ抗 IA-2 抗体陽性を呈した高齢発症 1 型糖尿病の 1

例. 第 52 回日本老年医学会関東甲信越地方会及び教育企画, 東京, 9 月 25 日, 2010.

13. 荒木 厚、金原嘉之、小林一貴、田村嘉章、千葉優子、森聖二郎、井藤英喜：高齢糖尿病患者における脳血管障害を伴ったアルツハイマー病の特徴. 第 25 回日本糖尿病合併症学会. 大津, 10 月 22 日, 2010.
14. 府川則子、藤富篤子、西元博子、荒木 厚、井藤英喜：認知機能低下を合併する高齢糖尿病患者における血糖管理に及ぼす食習慣. 第 14 回日本病態栄養学会年次学術集会. 横浜, 1 月 22 日, 2011.

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