

201021059B

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21～22年度 総合研究報告書

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21～22年度 総合研究報告書

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. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 16

- III. 研究成果の刊行物・別刷・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 19

I. 総括研究報告書

厚生科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）

総合研究報告書

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 年経過時の虚血性心疾患(IHD)、脳血管障害(脳梗塞 CVA)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。登録時プロフィールは平均 67.4+9.1 歳、男女比 1.105、血清総コレステロール 203.1mg/dl, LDL コレステロール 119.2mg/dl, 中性脂肪 140.6mg/dl, HDL コレステロール 55.8mg/dl, HbA1C 7.53+1.12% (JDS)、脂質異常者 75.9%、高脂血症薬服薬者 60.7%、高血圧合併者 77.6%であった。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%)よりも高い。詳細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。22 年度 9 月末 5.5 年経過時点で 3378 例:84%の追跡率で、IHD 129 例、発症率 0.70%、CVA(stroke) 93 例、発症率 0.51% 糖尿病罹病期間（登録時） 9.6+8.0 年であった。IHD, CVA とも HDL-C が負の危険因子になる傾向を認め、IHD においては 65 歳未満では HbA1C 値が危険因子となり、LDL にその傾向を認めた。L/H 比についても検討した。認知機能低下例の検討も行った。医療経済学的解析では LDL 濃度(平均 120mg/dl)を 100mg/dl に下げた場合、HDL を 20mg/dl あげた場合等を 57-77 歳までの各 10 万人コホートを想定し外来施設別罹患患者数の推移、医療介護費までを含むシミュレーションを行った。本邦最大規模の糖尿病コホート研究として多彩な成果が今後期待される。

〈分担研究者〉

研究者名	分担する研究項目	所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	所属機関に おける職名
林 登志雄	研究の統括	名古屋大学医学部附属病院	講師
	前向き大規模臨床研究	老年内科	
荒木 厚	大規模臨床研究組み入れ	東京都健康長寿医療	部長
	前向き大規模臨床研究	センター糖尿病内分泌科	
渡邊 裕司	大規模臨床研究組み入れ	浜松医科大学医学部	教授
	前向き大規模臨床研究	臨床薬理学	
川嶋 成乃亮	診療実態の調査	中津済生会病院総合	院長
	前向き大規模臨床研究	診療科	
久保田 潔	研究成果統計解析	東京大学大学院・	教授
	臨床研究メタアナリシス	医学系研究科薬剤疫学	
横手 幸太郎	診療実態の調査	千葉大学大学院医学	教授
	前向き大規模臨床研究	研究院分子内科	
大類 孝	診療実態の調査	東北大学大学院医学	准教授
	前向き大規模臨床研究	研究科老年科学	
吉栖 正生	内皮機能研究	広島大学大学院医歯	教授
	前向き大規模臨床研究	薬研究科循環病態学	
曾根 博仁	後ろ向きコホート調査・	筑波大学大学院・	教授
	心血管病合併調査解析	人間総合科学研究科	
服部 良之	診療実態の調査	独協医大医学部・	教授
	前向き大規模臨床研究	内分泌内科	
能登 洋	国立国際医療センター	国立国際医療研究センター病院	医長
	でのデータ登録	糖尿病代謝症候群診療部	
野村 秀樹	診療実態の調査	名古屋北病院	部長
	前向き大規模臨床研究	在宅医療部	
梅垣 宏之	診療実態の調査	名古屋大学医学部附属病院	助教
	前向き大規模臨床研究	老年内科	

〈研究協力者〉

佐藤 貴一郎	国際医療福祉大学医療経営学部前教授、慈恵医科大学非常勤講師
井藤 英喜	東京都健康医療センター センター長
金原 嘉之	東京都健康医療センター 糖尿病・代謝・内分泌内科
前川 真人	浜松医科大学 医学部 臨床検査医学 教授
木村 通男	浜松医科大学 医学部附属病院 医療情報部 教授
佐藤 亮介	浜松医科大学 医学部
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
竹本 稔	千葉大学大学院 医学研究院 分子内科 助教

A. 研究目的

背景)

本邦においても糖尿病罹患者は急増しており、高脂血症合併例の増加及び心血管合併症のリスクとして注目されている。網膜症や腎症等の合併症はQOLを低下させる。加齢そのものによっても高脂血症患者、糖尿病の頻度は増大し、耐糖能異常者は普遍化する。糖尿病性心血管病変は動脈硬化症が耐糖能異常の段階から進行し、長期罹患者が増加している。糖尿病患者の死因は心血管合併症が最も多く予防法確立が急務である。一方、糖尿病合併高脂血症の治療効果は血糖降下療法を凌駕する可能性も欧米の大規模臨床試験で報告され、日本動脈硬化学会は糖尿病罹患者は血清 LDL-Cholesterol の管理目標値を B3 以上 120 mg/dl 以下としているが、米国では 100mg/dl 以下を推奨している。さらに、スタチン製剤をはじめとする高脂血症薬には血管への直接作用がある可能性が報告されている。複数の生活習慣病を合併する患者、心・脳血管障害合併者の増加に伴う治療方策も必要であり、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、性別に分析した。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、健康長寿も見据えた研究を企画した。

B&C. 研究方法と結果

対象は 04 年度に登録した、全国 12 ヶ所、40 関連病院の共同研究機関より、当初計画より多い糖尿病罹患者 4014 名であ

る。原則として外来通院者等の成人で自立した後期高齢罹患患者 1013 名も含む。プロフィールは糖尿病群では平均年齢(64.5 歳),男女(1.12),HbA1C 7.2%(JDS), TC 206.3,TG 144.1, HDL-C 55.5mg/dlであった。当該年度より年齢階層別(65 歳以上 49%),性別,薬剤別<スタチン製剤(約 84%),フィブラート製剤(9%)等>,更に到達脂質濃度別(日本動脈硬化学会基準達成度,総コレステロール値で 32.2%)に各々分類し評価検討を行った。虚血性心血管病(心,脳血管障害)発症,入院等を endpoint とし,一般所見,脂質等の冠危険因子治療経過を追った。後期高齢者(登録時自立)は自立度の変化も評価した。初年度及び 2 年度イベント発症率は 2.2% /年と高値であった。安全管理モニター(名大山田,浜医大中島両教授)の管理を頂いた。2 年度追跡率 92%で 2006 年 3 月末まで 2 年間の観察で先行研究は終了した。

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 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405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が、これまでの結果としては22年度9月末5.5年経過時点で3378例:84%の追跡率で、IHD129例、発症率0.70%、CVA(stroke)93例、発症率0.51%。糖尿病罹病期間(登録時)9.6+8.0年であった。IHD,CVAともHDL-Cが負の危険因子になる傾向を認め、IHDにおいては65歳未満ではHbA1C値が危険因子となり、LDLにその傾向を認めた。L/H比についても検討した。認知機能低下例の検討も行った。医療経済学的解析ではLDL濃度(平均120mg/dl)を100mg/dlに下げた場合、HDLを20mg/dlあげた場合等を57-77歳までの各10万人コホートを想定し外来施設別罹患患者数の推移、医療介護費までを含むシュミレーションを行った。

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)

いずれの研究も、研究対象者となる協力者に対してインフォームドコンセントを徹底し、協力者の利益が損なわれる事がないように十分に留意した。本研究は名古屋大学医学部附属病院をはじめ共同研究者が所属する施設の倫理委員会に申請、承認後に施行された。被験者には同意を書面で頂き、いつでも取り消しが可能である事を明記し、認知機能障害のある方は対象外とした。プライバシーは匿名化を行い個人名が特定化されないよう細心の注意をはかっている。

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

本研究の意義は具体的な糖尿病、高脂血症の治療指針の策定にあるが、更に、長寿社会、日本で増加する生活習慣病自体の合併、心及び脳血管障害合併者の診療、二次予防は、総合診療学、老年科学の領域でも重要と考え、代謝内分泌学、循環器学、老年学、臨床薬理学の専門家により、研究班を結成した。

具体的な成果としては、1) 糖尿病患者の重症度別評価に加え、高脂血症患者は前期高齢者、閉経後女性（閉経後脂質上昇）等の層別の、目標脂質濃度、推奨薬剤を設定できる可能性を探る事にある。当該研究で明らかになりつつ有るのは、糖尿病罹患者の血糖コントロールは高齢者ではむしろ良好に推移している（加齢による腎機能低下の影響か）点であり、血清脂質コントロールの意義がイベント数の現れる可能性がある。症例数 4000 を確保した事で、イベントに対する各種高脂血症薬の単独作用と、脂質低下作用におうところを直接、間接作用として解析できる可能性が示唆されている（Case cohort study）。一方、実態として欧米基準はおろか本邦の学会ガイドラインでさえ 40% 以下の準拠率である事が判明した。糖尿病合併高脂血症患者の心脳血管イベント発症率は部分集計では 3.5% 強に上り、一昨年末報告された MEGA, JELIS の約 0.5% に比し、リスクの大きさ、逆に言えば制御する必要性が示唆

される。個別報告にも有るようにスーパースタチンは単剤でも目標値達成の可能性はあるが、部分集計では 50% 前後に留まった。適応症例がかなり重症高脂血症患者に偏っている可能性も示唆される。医療経済学的には当該研究の医療経済効果の検討をお願いし興味深い成績を得た。個別研究では高齢者の自立度及び QOL 改善に対する高脂血症薬治療の有効性の可能性を探りたい。バイオマーカーの分析により、高リスク群のスクリーニング及び治療効果の判定に応用が期待された。高脂血症薬の作用機序として、脂質低下作用に加え、NO 利用化による血管内皮機能改善を直接的抗動脈硬化作用の一つとして推測している。糖尿病合併時の高脂血症薬の作用機序を臨床面から提示し、エビデンスに基づく診療指針を患者層別、薬剤別に具体的に明らかにする必要性に答えるコホート研究に育っていると考える。平成 22 年 10 月より、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 405 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% ののぼり 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. 知的財産権の出願、登録状況

特になし

H. 研究発表

(1) 論文発表

1. 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.
2. 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.

3. 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
4. Kishimoto N, Hayashi T, Sakuma I, Kano-Hayashi H, Tsunekawa T, Osawa M, Ina K, Iguchi A. A Hydroxy-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor improves endothelial function within 7 days in patients with chronic hemodialysis. *Int J Cardiol* 2010; 145:21-26
5. de Nigris F, Crudele V, Hayashii T, Al-Omranj 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.
6. 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
7. 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
8. Hirai H, Kanaya R, Maeda M, Qungfang 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.
9. 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)
10. 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)
11. 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)
12. 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)
 13. 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.
 14. 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
 15. 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
 16. Sasaki T, Nakayama K, Yasuda H, Yoshida M, Asamura T, Ohru 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.
 17. He M, Ohru T, Arai H. Homicides of frail older persons by their caregivers in Japan. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57:173-4.
 18. Asamura T, Ohru T, Une K, Furukawa K, Arai H. Centrally Active ACEIs and cognitive decline. *Arch Intern Med.* 2010;170:107-8
 19. 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)
 20. 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).
21. Kodaira C, Sugimoto M, Nishino M, Yamade 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.
 22. 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.
 23. 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)
 24. 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;16:654-61.
 25. Yokote 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.
 26. 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.
 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* 30 675-82
 28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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
32. 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
33. Soe N, 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.
34. 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.
35. 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.
36. Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M,

- Kihara Y. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circ J*. 2009;73:411-8.
37. 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)
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. Kishimoto Y, Tani M, Uto-Kondo H, Iizuka M, Saita E, Sone H, Kurata H, Kondo K. Astaxanthin suppresses scavenger receptor expression and matrix metalloproteinase activity in macrophages. *Eur J Nutr* 2010; 49:119-126.
42. 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)
43. 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
44. 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/KatsuyouEtc.html> 2010年 第2版
(2011年4月第3版公開)
45. 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/articleInfoSearch.do>
46. 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
 47. 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
 48. 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
 49. 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
 50. 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
 51. 能登洋. 糖尿病診療マニュアル. Medico. 42 : 53-56, 2011
 52. Araki A, Ito H. Diabetes and geriatric syndromes. Geriatr Gerontol Int 2009; 9:105-14.
 53. 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.
 54. 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.
 55. 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.
 56. 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 2011 (in press)
 57. 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 2011(印刷中).
 58. 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)
 59. Umegaki H. Pathophysiology of

cognitive dysfunction in older people with type 2 diabetes: vascular changes or neurodegeneration? Age and Ageing, 2010 (in press)

60. Umegaki H. Pathophysiology of cognitive dysfunction in older people with type 2 diabetes: vascular changes or neurodegeneration? Age and Ageing , 2010;39:8-10
61. 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)
62. Umegaki H. Neurodegeneration in diabetes mellitus. In: Shamim A eds. Neurodegeneraion 1st edn. Austin TX, Landes, 2010

Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧表