

図1 GA・HbA1c比とヘモグロビン(Hb)、血清アルブミン値(Alb)との関連

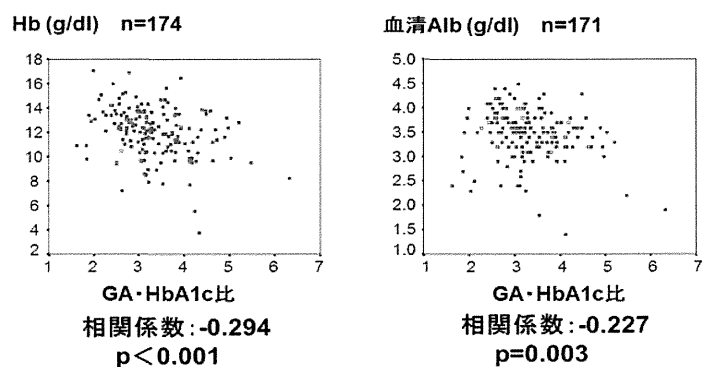


図2 GA・HbA1c比と糖尿病の治療法

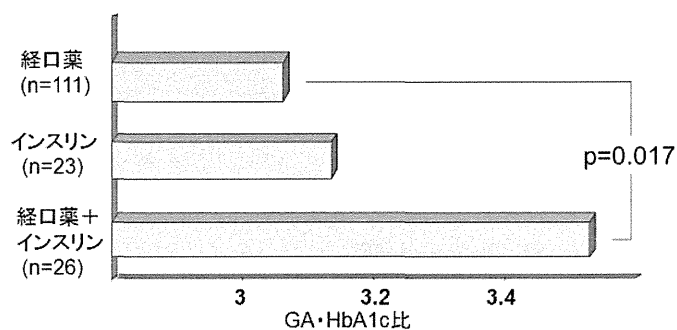
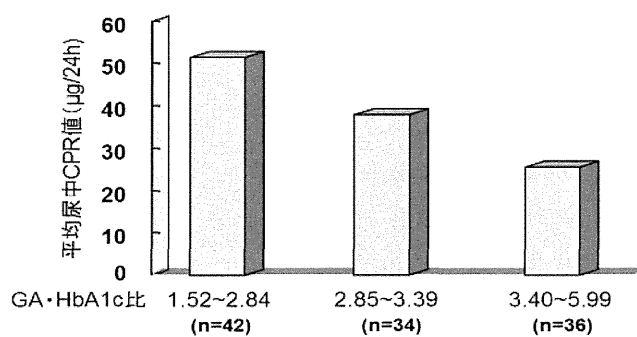


図3 GA・HbA1c比とインスリン分泌



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）

分担研究報告書

保健指導等を活用した総合的な糖尿病治療の年代別要因を踏まえた研究

分担研究者 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 小林 利彦（浜松医科大学 特任教授）

研究要旨：糖尿病治療薬には、従来から使用されるインスリン、スルホニルウレア、チアゾリジンに加え、DPP-4 阻害薬、GLP-1 受容体作動薬など新しい治療薬が登場し、治療選択肢が広がっている。また同じクラスの治療薬の中にも複数の同種同効薬が存在する。本研究では、DPC (Diagnosis Procedure Combination) データから、合併症の状況、使用される内服糖尿病薬の頻度、スルホニルウレア (SU) 系薬、ビグアナイド系薬の使用環境などを分析調査した。2 型糖尿病患者では腎合併症を 11%、眼合併症を 7%、神経合併症を 7% の頻度で有しており、内服糖尿病薬が使用された患者では 40.7% に SU 薬、43.2% にビグアナイド、11.2% に DPP-4 阻害薬が投与されていた。

A. 研究目的

糖尿病の患者数は、生活習慣の変化や社会環境によって急速に増加し、平成 9 年度に実施された厚生省「糖尿病実態調査」によれば糖尿病が強く疑われる人は 690 万人、可能性を否定できない人を含めると 1,370 万人と推計されている。さらに糖尿病は進行すると網膜症、腎症、神経障害などの合併症を生じ、脳卒中や虚血性心疾患を発症することも多い。糖尿病患者の多くは、通院治療が基本となり、開業医や診療所に受診していると考えられる。一方、入院患者においても糖尿病患者の比率は高く、その治療動向を知ることが重要である。本研究は、原則入院患者の診療情報に基づく DPC データから、糖尿病合併症の状況、使用される内服糖尿病薬の頻度、スルホニルウレア (SU) 系薬、ビグアナイド系薬の使用環境などを分析することを目的とした。

B. 研究方法

1. 対象病院：静岡県内で「二次医療圏の診療情報の集約化とデータベース化事業のモデル構築」（通称、Nakama Project、研究代表者：小林利彦）に参加する DPC 関連病院 23 施設を対象とした。
2. DPC データ分析：参加施設から厚生労働省に提出する診療関連データ (E・F ファイル、様式 1 等) の提供を受け、Nakama Project 用サーバで一元的に保管・管理した。データサーバのセキュリティは強固に管理・維持され、データ分析時に ASP 方式でサーバと交信した。DPC 分析ツールは、girasol ソフトを使用した。
3. データ解析期間：2011 年 4 月～2012 年 3 月
4. 医薬品名は DPC に掲載される商品名で分析している。

(倫理面への配慮)

本研究は「疫学研究の倫理指針」等に則り実施するとともに、浜松医科大学「医の倫理委員会」において研究内容に対する承認を得て行われた。

C. 研究結果

糖尿病に関する主な DPC コード(MDC06)としては、100060: 1型糖尿病(糖尿病性ケトアシドーシスを除く)、100070: 2型糖尿病(糖尿病性ケトアシドーシスを除く)、120200: 妊娠中の糖尿病、100080: その他の糖尿病(糖尿病性ケトアシドーシスを除く)、100040: 糖尿病性ケトアシドーシス、非ケトン昏睡、100050: 低血糖症(糖尿病治療に伴う場合)、020180: 糖尿病性増殖性網膜症、100100: 糖尿病足病変があり、本研究では、1型糖尿病と2型糖尿病を中心に解析した。

1. 平均年齢、BMI、緊急(当日)入院比率、平均在院日数: 1型糖尿病(糖尿病性ケトアシドーシスを除く)患者の平均年齢は49.6歳、BMIの平均は20.7、緊急(当日)入院比率は30.9%、平均在院日数は14.0日であった。一方、2型糖尿病(糖尿病性ケトアシドーシスを除く)患者の平均年齢は61.7歳と高齢であり、BMIの平均は24.8と1型に比し肥満傾向にあり、緊急(当日)入院比率は21.6%と1型に比し低く、平均在院日数は16.9日であった。

2. 2型糖尿病(糖尿病性ケトアシドーシスを除く)患者のICD分布状況からみた合併症では、約7割の患者が何らかの合併症を有しており、腎合併症は11%、眼合併症は7%、神経合併症は7%の頻度だった(図1)。

3. 2型糖尿病(糖尿病性ケトアシドーシス

を除く)に対して、使用頻度の高い内服糖尿病薬はビグアナイド系のメトホルミン(商品名メルビン)、SU剤のグリメピリド(商品名アマリール)、DPP-4阻害薬(商品名ジャヌビア)であった(図2)。

4. 2型糖尿病(糖尿病性ケトアシドーシスを除く)で内服糖尿病薬が使用された患者のうちSU剤が投与された患者の比率は40.7%であり、その具体的商品名としてはアマリールが全体の86%を占めていた(図3)。

5. 2型糖尿病(糖尿病性ケトアシドーシスを除く)で内服糖尿病薬が使用された患者のうちビグアナイド系薬剤が投与された患者の比率は43.2%であり、その具体的商品名としてはメトグルコが全体の75%を占めていた(図4)。またDPP-4阻害薬は11.2%に投与されていた。

D. 考察

DPCデータは原則入院患者の診療動向に基づいており、外来通院を基本とする糖尿病治療の全体像を示すものではないが、使用薬剤など一定の傾向を示す資料と考えられる。今回のデータでは、SU剤やビグアナイドでも特定の薬剤が頻用される傾向にあることが明らかになった。その理由としては、各薬剤に関するエビデンス量の相違や糖尿病治療のガイドラインの影響が考えられた。

糖尿病は網膜症や腎症、神経障害などの合併症を引き起こすことが知られているが、患者のICD分布状況も、約7割の患者が何らかの合併症を有することを示しており、これらの合併症は患者のQOLを低下させる重大な問題である。2型糖尿病(糖尿病性ケトアシドーシスを除く)患者のBMIの平均

は24.8と肥満傾向にあり、運動や適正な食事を通じた生活習慣の改善による「肥満の回避」や合併症予防が重要である。

E. 結論

本研究はNakama Project（研究代表：小林利彦）に参加する静岡県の23施設のデータに基づくものであり、県内DPC対象43病院の過半数を超えた施設を網羅している。DPCは入院患者のレセプトデータが主体であることから、医療経済分析やベンチマークに利用されることが多いが、本研究では治療動向や合併症の分析にも有用であることが示唆された。今後、糖尿病を含む生活習慣病にもDPCデータ分析の活用が期待される。

参考文献：二次医療圏の診療情報の集約化とデータベース化事業のモデル構築：平成24年度報告書第2報：小林利彦

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

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）

分担研究報告書

「生活習慣病管理によるアルツハイマー病発症予防に関する研究」

分担研究者 大類 孝（東北大学加齢医学研究所高齢者薬物治療開発寄附研究部門 教授）

研究要旨：現代社会の脅威となっているアルツハイマー病の危険因子を明らかにするために、各種血中マーカーと認知機能および大脳海馬傍回萎縮の程度との相関の有無につき検討を行った。認知機能では血中アミロイドβ蛋白（Aβ）42/40の比がMMSE23点以下の群に比して24点以上の群で有意に高値であった（ $p=0.002$ ）。一方、脳MRI撮影のVSRADを用いた大脳海馬傍回萎縮の程度の解析では、萎縮が明らかでない群（Zスコア0-2）が萎縮の強い群（Zスコアが2以上）より有意にAβ42/40の比とHDL値が高値であった（ $p=0.025$ 、 $p=0.027$ ）。これらの結果から、HDL等の生活習慣病関連因子が潜在的に認知機能及び大脳海馬傍回萎縮の進展に関与する事が示唆された。

A. 研究の目的

急速に進むわが国の高齢化社会において、増加の一途をたどるアルツハイマー病（AD）は現代社会の脅威であり、その克服は最重要課題である。しかし、現在まで病態制御が可能な根本治療薬は未だ開発されておらず、予防策の重要性が強調されている。これまでの研究で、AD発症の危険因子として糖尿病、脂質異常症、高血圧などの生活習慣病があげられている。本研究では、II型糖尿病、脂質代謝異常のバイオマーカーとアルツハイマー病関連マーカーおよび脳萎縮の程度との相関の有無につき明らかにした。

B. 研究の方法

70歳以上の高齢健常者（control）群29名、軽度認知障害（MCI）群24名、AD群29名の3群において採血を行い、血中ヘモグロビンA1C（HbA1c）値、LDL/HDLコレステロール値及び中性脂肪（TG）とAD関連因子である血漿中アミロイドβ蛋白（Aβ）40,42

及びAβオリゴマーを測定し相関の有無につき解析を行った。次に、認知機能（MMSE）とMRI-VSRADを用いた大脳海馬傍回萎縮の程度と上記各種血中マーカーについて同様に相関の有無につき解析を行った。

C. 研究結果

血中HbA1c値、LDL/HDLコレステロール値及び中性脂肪（TG）とAD関連因子である血漿中Aβ40,42及びAβオリゴマーを測定しANOVA解析をしたが、control群、MCI群およびAD群間で有意差を示す項目は認めなかった。一方、認知機能では、血中Aβ42/40比のみがMMSEスコア23点以下の群よりも24点以上の群で有意に高値であった（ $p=0.002$ ）。また、VSRADを用いた大脳海馬傍回萎縮の程度の解析では萎縮が明らかでない群（Zスコア0-2）が萎縮の程度が強い群（Zスコアが2以上）より有意にAβ42/40比とHDLの値が高値であった（ $p=0.025$ 、 $p=0.027$ ）。

D. 考察

以上の結果から、HDL 等の生活習慣病関連因子が潜在的に認知機能及び大脳海馬傍回萎縮に関与する事が示唆された。今回、HbA1c 値と認知機能および脳萎縮との関連が明らかでなかった理由の一つとして、既に糖尿病を発症し抗糖尿病薬で血糖値が管理されて HbA1c が正常化された対象が多く含まれていた可能性があげられる。今後、さらに対象者を増やすとともに対象年齢を 45 歳から 65 歳の若年層に広げ、生活習慣病発症群、生活習慣病予備群および健常群に分類し、各群における認知機能、MRI による脳萎縮、AD 関連マーカーを経年的に解析する必要がある。これにより、中年期からの生活習慣病管理による AD 発症の予防効果がより明らかになると考えられる。

E. 結論

血中 HbA1c 値、LDL/HDL コレステロール値及び中性脂肪と AD 関連因子である血漿中 A β 40, 42 及び A β オリゴマーを測定し解析をしたが control、MCI、AD 群間で有意差を示す項目は認めなかった。一方、HDL 等の生活習慣病関連因子が潜在的に認知機能及び大脳海馬傍回萎縮に関与する可能性が示唆された。

F. 健康危険状況

現在のところ明らかな危険状況等は確認されていない。

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

該当なし

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)

分担研究報告書

2型糖尿病合併脂質異常症患者に対するアトルバスタチンの腎保護効果

-尿中ポドサイトへの影響-

研究分担者 横手 幸太郎 (千葉大学大学院医学研究院 細胞治療内科学 教授)

研究分担者 竹本 稔 (千葉大学大学院医学研究院 細胞治療内科学 講師)

研究要旨：スタチン製剤は腎保護効果を有するとの報告がある一方、スタチンの種類によってはその効果に差があることも知られている。今回我々はロスバスタチン投与症例をアトルバスタチンに変薬したときの腎機能に与える影響を尿中ポドサイト数の変化を指標に検討した。3ヵ月以上ロスバスタチン服用中で尿中ポドサイト排泄を認める2型糖尿病合併脂質異常症患者13名を対象にアトルバスタチンへと変更し、変更前と変更後6カ月の尿中ポドサイト排泄量の変化を評価した。その結果、尿中ポドサイト排泄量は 0.3 ± 0.2 個/ml から 0.07 ± 0.16 個/ml ($p=0.002$)と有意な排泄抑制効果が認められた。以上よりアトルバスタチンは尿中ポドサイト排泄抑制効果を介して2型糖尿病合併脂質異常症患者の腎機能低下の進行を抑制させる可能性が示唆された。

A. 研究目的

スタチンは LDL コレステロール (LDL-C) 低下作用や抗酸化・抗炎症作用などの多面的効果を介して腎保護的に作用することが報告されている(1-3)。現在我が国では6種類のスタチンが使用可能となっているが、腎保護効果にはスタチン間で差があり(4)、物性(脂溶性/水溶性)の違いがその差の一因と考えられている。これまでの臨床試験のメタ解析等では、試験毎に用いられた異なるスタチンをもとに、スタチン間の効果を比較した報告はあるが、同一試験において異なるスタチン間の腎保護効果を直接比較した報告は殆どない。

近年、糸球体構成細胞の一つであるポドサイトの障害が糖尿病性腎症の発症・進展に重要な役割を担っていることが明らかとなってきた。ポドサイトは足突起の間にスリット膜を構築し、血液ろ過に重要な役割を

果たし、さらに様々な増殖因子を分泌することにより、糸球体血管網の構造維持にも役割を果たしている。このポドサイトの障害を表すマーカーとして基底膜から脱落したポドサイトを直接尿中で検出する方法が開発され(5)、臨床的に使用可能となっている。このような背景の下、尿中ポドサイトを指標に2型糖尿病患者に対するアトルバスタチンの腎保護効果を検討することを本研究の目的とした。

B. 研究方法

3ヵ月以上ロスバスタチン 2.5 mg服用中で尿中ポドサイト排泄を認める2型糖尿病患者13名(男性10名、女性3名、平均年齢 61.3歳)に対してアトルバスタチン 10 mgへ変薬し6ヵ月間の投与前後での尿中ポドサイト排泄量、腎機能(eGFR)、空腹時血糖、HbA1c (NGSP値)、血清脂質値(LDL-C、

HDL-C、TG)、酸化ストレスマーカー（尿中 8-epiPGF₂、MDA-LDL）の変化を比較検討した。尚、本研究は千葉大学医学部附属病院治験審査委員会にて承認を得たのちに開始され（千大院臨第 407 号）、適格性の確認、研究計画の説明を行い、書面にて同意を得た症例を対象とした。

C. 研究結果

患者背景を表 1 に示す。アトルバスタチン投与前後で尿中ポドサイト排泄量は（前値：0.3±0.2 個/ml から後値：0.07±0.16 個/ml、P=0.002）と有意な低下を認め、10 症例は尿中ポドサイトが消失した（図 1）。eGFR 値は（70.1±19.2 から 69.5±20.2 mL/分/m²、p=0.94）と有意な変化を認めなかった。また、耐糖能は空腹時血糖（158.1±64.5 から 136.6±44.3 mg/dl、p=0.33）、HbA1c（7.06±1.04 から 6.4±0.71%、p=0.33）、血清脂質値に関しては LDL-C（97.5±21.9 から 95.4±29.0 mg/dL、p=0.91）、HDL-C（51.2±10.2 から 51.5±12.1 mg/dL、p=0.94）、TG（169.2±74.3 から 153.2±55.1 mg/dL、p=0.53）と有意な変化は認められなかった（表 2）。その他、酸化ストレスマーカーである尿中 8-epiPGF₂（449.1±175.8 から 408.5±117.8 pg/mg・Cr、p=0.53）、MDA-LDL（100.3±52.3 から 86.3±22.5 mg/dL、p=0.45）についてはいずれも平均値では低下を示したものの有意な差を認めなかった。なお、今回のアトルバスタチン変薬による新規有害事象の発生はなかった。

D. 考察

近年の臨床研究のメタ解析によってスタチンは抗タンパク尿効果や腎保護効果を有することが報告されている(1)。一方で使用

するスタチンによって腎機能に与える影響が異なることも示されている。例えば、高用量のアトルバスタチンは中等度のタンパク尿を呈する 2 型糖尿病患者においてタンパク尿の減弱効果が観察されたが、ロスバスタチンではタンパク尿の減弱効果はなく、むしろ腎機能をやや低下させたという報告がなされている(4)。別の報告では、アトルバスタチン、ロスバスタチンともに糸球体ろ過率を向上させる効果が観察されたが、アトルバスタチンでは、さらに抗タンパク尿効果に優れることが 16 の臨床試験のメタ解析で報告されている(6)。今回の我々の検討においても、アトルバスタチンは尿中ポドサイト数を減弱させる点でロスバスタチンよりも優れている可能性が示唆された。尿中ポドサイトは糸球体腎炎、IgA 腎症、巣状糸球体硬化そして糖尿病腎症と様々な糸球体疾患において増加することが報告されており、新しい腎糸球体の障害マーカーとして期待されている(5; 7-9)。尿中へとポドサイトが脱落する機序に関しては十分に明らかとなっておらず、ポドサイトの細胞死もしくはインテグリンを介した基底膜への接着が様々な要因で減弱する結果である等と推察はされているもまだ証明されていない。

スタチンのポドサイト保護効果に関しては、Shibata らによって、Puromycin により活性化されたポドサイトの RhoA や細胞内骨格の再構築がフルバスタチンの投与によって減弱することが報告されており(10)、スタチンの糸球体保護効果には LDL-C の低下効果に加えて、スタチンのポドサイトへの直接的な作用が関与することが示唆されている。

スタチンは、その吸収率、組織や細胞内への移行様式、物性の違いによって血清脂質値低下作用や他の臓器に与える影響が異なることが推察されている。

今回使用した脂溶性のアトルバスタチンは水溶性のロスバスタチンに比較して細胞膜のより細胞内側へと分布しやすく(11)、細胞骨格の再構築に役割を果たすGTP結合タンパクに影響をより強く与える可能性や、その基本骨格にフェノール基を有し、他のスタチンに比較して抗酸化作用が強いことが報告されている(12)。今回の検討では血中(MDA-LDL)、尿中(8-epiPGF2)の酸化ストレスマーカーには差を認めず、アトルバスタチンの抗酸化作用がポドサイト保護的に働いたとの証拠はなく、恐らくは組織や細胞内における分布や薬剤そのものの物性の違いがポドサイト保護的に働いた要因と考えられる。今後さらに症例数を増やし詳細なメカニズムの検討が必要である。

E. 結論

アトルバスタチンは尿中ポドサイト排泄抑制性効果を介して2型糖尿病合併脂質異常症患者の腎機能低下の進行を抑制させる可能性が示唆された。

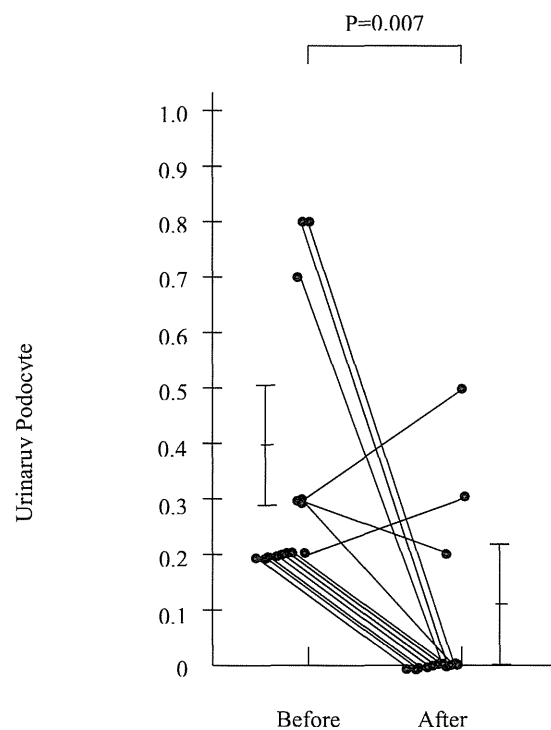
表1 患者背景

Number (Men / Women)	13 (10/3)
Age (y)	61.3±11.9
Systolic blood pressure (mmHg)	122.4±16.9
Diastolic blood pressure (mmHg)	71.2±1.0
Fasting blood glucose (mg/dl)	158.1±64.4
HbA1c (mmol/mol)	53.7±11.2
HbA1c (%)	7.06±1.04
Serum Creatinin (mg/dl)	0.82±0.18
Estimated GFR (ml/min/1.73m ²)	70.1±19.2
Urinary albumin (µg/g Cre)	28.6±21.4
Uric acid (mg/dl)	5.4±1.6
LDL-C (mg/dl)	97.5±21.9
HDL-C (mg/dl)	51.5±12.1
TG (mg/dl)	169.2±73.4
ARBs (%)	46.2
Sulfonylurea (%)	38.5
α GI (%)	46.1
Metofolmin (%)	61.5
Thiazolidine (%)	38.5
DPPIV-I (%)	38.6
Insulin (%)	30.7

表2 アトルバスタチン投与前後の臨床パラメーターの変化

	Before	After 6 months	p value
Urinary podocytes (cells/ml)	0.3 ± 0.2	0.07 ± 0.16	0.002
Estimated GFR (ml/min /1.73m ²)	70.1 ± 19.2	69.5 ± 20.2	0.94
Urinary albumin (µg/g Cre)	28.6 ± 21.4	30 ± 29.2	0.89
LDL-C (mg/dl)	97.5 ± 21.9	95.4 ± 29.0	0.84
HDL-C (mg/dl)	51.2 ± 10.2	51.5 ± 12.1	0.94
Triglyceride (mg/dl)	169.2 ± 73.4	153.2 ± 55.1	0.53
F(2)-isoprostane (pg/ml)	449.1 ± 175.8	408.5 ± 117.8	0.53
FBS (mg/dl)	158.1 ± 64.5	136.6 ± 44.3	0.33
HbA1c (mmol/mol)	53.7 ± 11.2	51.0 ± 7.7	0.24
HbA1c (%)	7.06 ± 1.04	6.4 ± 0.71	0.5
Systolic blood pressure (mmHg)	122.4 ± 16.9	126.2 ± 18.4	0.59
Diastolic blood pressure (mmHg)	71.2 ± 14.0	70.0 ± 13.5	0.83

図1 アトルバスタチン投与前後の尿中ポドサイトの推移



参考文献

1. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M: Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 17:2006-2016, 2006
2. Navaneethan SD, Pansini F, Strippoli GF: Statins in patients with chronic kidney disease: evidence from systematic reviews and randomized clinical trials. *PLoS Med* 3:e123, 2006
3. Navaneethan SD, Pansini F, Perkovic V, Manno C, Pellegrini F, Johnson DW, Craig JC, Strippoli GF: HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev*:CD007784, 2009
4. ClinicalTrials.gov.PLANETI: prospective evaluation of proteinuria and renal function in diabetic patients with progressive renal disease. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00296374?term=planet&rank=1> [accessed 03.03.10]
5. Hara M, Yanagihara T, Takada T, Itoh M, Matsuno M, Yamamoto T, Kihara I: Urinary excretion of podocytes reflects disease activity in children with glomerulonephritis. *Am J Nephrol* 18:35-41, 1998
6. Wu Y, Wang Y, An C, Dong Z, Liu H, Zhang Y, Zhang M, An F: Effects of Rosuvastatin and Atorvastatin on Renal Function. *Circ J*
7. Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki S, Hara M, Shimada N, Ebihara I, Koide H: The urinary podocyte as a marker for the differential diagnosis of idiopathic focal glomerulosclerosis and minimal-change nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 20:175-179, 2000
8. Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki S, Hara M, Shimada N, Ebihara I, Koide H: Urinary excretion of podocytes in patients with diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 15:1379-1383, 2000
9. Kihara I, Tsuchida S, Yaoita E, Yamamoto T, Hara M, Yanagihara T, Takada T: Podocyte detachment and epithelial cell reaction in focal segmental glomerulosclerosis with cellular variants. *Kidney Int Suppl* 63:S171-176, 1997
10. Shibata S, Nagase M, Fujita T: Fluvastatin ameliorates podocyte injury in proteinuric rats via modulation of excessive Rho signaling. *J Am Soc Nephrol* 17:754-764, 2006
11. Mason RP, Walter MF, Day CA, Jacob RF: Intermolecular differences of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors contribute to distinct pharmacologic and pleiotropic actions. *Am J Cardiol* 96:11F-23F, 2005
12. Mason RP, Walter MF, Day CA, Jacob RF: Active metabolite of atorvastatin inhibits membrane cholesterol domain formation by an antioxidant mechanism. *J Biol Chem* 281:9337-9345, 2006

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1) 論文発表

1. Takemoto M, Ishikawa T, Onishi S, Okabe E, Ishibashi R, He P, Kobayashi K, Fujimoto M, Kawamura H, Yokote K. Atrovastatin ameliorates podocyte injury in patients with type 2 diabetes complicated with dyslipidemia

Diabetes Res Clin Pract. 2013;100:e26-e29

2. Sonezaki K, Maezawa Y, Takemoto M, Kobayashi K, Tokuyama T, Takada-Watanabe A, Simoyama T, Sato S, Saito Y, Yokote K. Alteration of VEGF and Angiopoietins expressions in diabetic glomeruli implicated in the development of diabetic nephropathy Advanced Studies in Medical Sciences 2013;1:11-28.

3. Kitamoto T, Takemoto M, Fujimoto M, Ishikawa T, Onishi S, Okabe E, Ishibashi R, Kobayashi K, Kawamura H, Yokote K. Sitagliptin successfully ameliorates glycemic control in a Werner's syndrome with diabetes Diabetes Care 2012 ;35:e83

4. Takemoto M, Mori S, Kuzuya M, Yoshimoto S, Shimamoto A, Igarashi M, Tanaka Y, Miki T, Yokote K. Diagnostic criteria for Werner syndrome based on Japanese nationwide epidemiological survey Geriatric Gerontol Int 2012 Jul 23. doi:10.1111/j.1447-0594.2012.00913.x.

[Epub ahead of print]

5. Onishi S, Takemoto M, Ishikawa T, Okabe E, Ishibashi R, He P, Kobayashi K, Fujimoto M, Kawamura H, Yokote K. Japanese diabetic patients with Werner syndrome exhibit high incidence of cancer Acta Diabetologica 2012 Aug 8. [Epub ahead of print]

6. Okabe E, Takemoto M, Onishi S, Ishikawa T, Ishibashi R, He P, Kobayashi K, Fujimoto M, Kawamura H, Yokote K. Incidence and characteristics of metabolic disorders and vascular complications in Werner syndrome patients in Japan Journal of the American Geriatrics Society 2012 ;60:997-8.

7. Mezawa M, Takemoto M, Onishi S, Ishibashi R, Ishikawa T, Yamaga M, Fujimoto M, Okabe E, He P, Kobayashi K, Yokote K. The reduced form of coenzyme Q10, ubiquinol, improves glycemic control possibly via improved insulin secretion in patients with type 2 diabetes: an open label study Biofactors. 2012;38:416-21.

8. 佐久間一基、石川崇広、藤本昌紀、竹本稔、横手幸太郎 健康食品、新五淨心の摂取により偽性アルドステロン症を発症した高齢者の1例

日本老年医学会雑誌

第49巻 第5号 617-621

Nippon Ronen Igakkai Zasshi

2012;49:617-621

9. 河野貴史、竹本稔、横手幸太郎 (2013) 2 脂質異常症 糖尿病 最新の治療 2013-2015 p270-274

10. 竹本稔、横手幸太郎 (2013) 高齢者糖尿病患者における脂質管理 (メディカルビュー社) Mebio in press

11. 石川崇弘、竹本稔、横手幸太郎 (2013) non-HDL コレステロール 月刊糖尿病 in press

12. 大西俊一郎、竹本稔、横手幸太郎 (2013) ウェルナー症候群 先天性代謝異常症候群(日本臨床社) 2013、in press

1 3. 竹本稔、横手幸太郎 (2012) 早老症研究の進歩 Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌 (中外医学社) 138-144.

1 4. 竹本稔、横手幸太郎 (2012) ヘキソサミン経路の活性化とその阻害薬 月刊 糖尿病 (医学出版)

1 5. 石橋亮一、竹本稔、横手幸太郎 (2012) 動脈硬化性疾患のリスクとしての脂質異常症の位置づけとその治療指針 Medical Practice (文光堂)

1 6. 藤本昌紀、竹本稔、横手幸太郎 (2012) 肥満と脂肪酸代謝 カレントセラピー

2) 学会発表

1. Yokote, K.(2012) Lipid management guideline in A-P region. 8th Congress of Asian-Pacific Society of Atherosclerosis and Vascular Diseases, October 22, Phuket, Thailand.

2. Yokote, K.(2012) (パネリスト) Familial hypercholesterolemia, model of care in Asian-Pacific region. 8th Congress of Asian-Pacific Society of Atherosclerosis and Vascular Diseases, October 20, Phuket, Thailand.

3. Yokote, K. (2012) (特別招待講演) Mission of medical research in aging society. May 3, Kaohsiung Medical University(高雄医学大学), Taiwan.

4. Yokote, K. (2012) (Symposium) Cellular regulation in diabetic complications. 2012 Shanghai Symposium on Obesity and Diabetes, April 7, Shanghai, China.

5. 竹本稔、岡部恵見子、小林一貴、藤本昌紀、河村治清、大西俊一郎、石川崇広、石橋亮一、賀鵬、横手幸太郎 (2012)

2 型糖尿病合併脂質異常症患者に対するアトルバスタチンの腎保護効果-尿中ポドサ

イトへの影響 第 55 回日本糖尿病学会学術集会

6. 竹本稔、大西俊一郎、石川崇広、石橋亮一、藤本昌紀、山賀政弥、岡部恵見子、小林一貴、横手幸太郎 (2012)

2 型糖尿病患者に対する還元型コエンザイム Q10 (CoQ10)の臨床的効果 第 109 回日本内科学会総会

H. 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

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hayashi T, Araki A, Kawashima S, Sone H, Watanabe H, Ohru T, Yokote K, Takemoto M, Kubota K, Noda M, Noto H, Ina K, Nomura H	Metabolic predictors of ischemic heart disease and cerebrovascular attack in elderly diabetic individuals: difference in risk by age	Cardiovasc Diabetol	12	No. 10	2013
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)第6版 http://ncgm-dm.jp/naibunpitu/index.html	糖尿病情報サービス			2012
Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M	Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: A systematic review and meta-analysis	PLoS One	7-3	e33411	2012
Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M	Low-carbohydrate diets and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies	PLoS One	8-1	e55030	2013
荒木 厚、周赫英、森聖二郎	Sarcopenic obesity- 代謝から見たサルコペニアの意義	日本老年医学 学会雑誌	49	210- 213	2012
Niu K, Guo H, Kakizaki M, Cui Y, Ohmori-Matsuda K, Guan L, Hozawa A, Kuriyama S, Tsuboya T, Ohru T, Furukawa K, Arai H, Tsuji I, Nagatomi R.	A tomato-rich diet is related to depressive symptoms among an elderly population aged 70 years and over: A population-based, cross-sectional analysis.	J Affect Disord	144	165- 170	2013
Kitamoto T, Takemoto M, Fujimoto M, Ishikawa T, Onishi S, Okabe E, Ishibashi R, Kobayashi K, Kawamura H, Yokote K.	Sitagliptin successfully ameliorates glycemic control in a Werner's syndrome with diabetes Diabetes	Care	35	e83	2012
Takemoto M, Ishikawa T, Onishi S, Okabe E, Ishibashi R, He P, Kobayashi K, Fujimoto M, Kawamura H, Yokote K.	Atrovastatin ameliorates podocyte injury in patients with type 2 diabetes complicated with dyslipidemia	Diabetes Res Clin Pract	100	e26- e29	2013

IV. 研究成果の刊行物・別冊

ORIGINAL INVESTIGATION

Open Access

Metabolic predictors of ischemic heart disease and cerebrovascular attack in elderly diabetic individuals: difference in risk by age

Toshio Hayashi^{1*}, Atsushi Araki², Seinosuke Kawashima³, Hirohito Sone⁴, Hiroshi Watanabe⁵, Takashi Ohru⁶, Koutaro Yokote⁷, Minoru Takemoto⁷, Kiyoshi Kubota⁸, Mitsuhiro Noda⁹, Hiroshi Noto⁹, Koichiro Ina¹, Hideki Nomura^{1,10} and on behalf of Japan CDM group

Abstract

Background: High LDL-cholesterol (LDL-C) and glucose levels are risk factors for ischemic heart disease (IHD) in middle-aged diabetic individuals; however, the risk among the elderly, especially the very elderly, is not well known. The aim of this study was to identify factors that predict IHD and cerebrovascular attack (CVA) in the elderly and to investigate their differences by age.

Methods: We performed a prospective cohort study (Japan Cholesterol and Diabetes Mellitus Study) with 5.5 years of follow-up. A total of 4,014 patients with type 2 diabetes and without previous IHD or CVA (1,936 women; age 67.4 ± 9.5 years, median 70 years; <65 years old, $n = 1,261$; 65 to 74 years old, $n = 1,731$; and ≥ 75 years old, $n = 1,016$) were recruited on a consecutive outpatient basis from 40 hospitals throughout Japan. Lipids, glucose, and other factors related to IHD or CVA risk, such as blood pressure (BP), were investigated using the multivariate Cox hazard model.

Results: One hundred fifty-three cases of IHD and 104 CVAs (7.8 and 5.7/1,000 people per year, respectively) occurred over 5.5 years. Lower HDL-cholesterol (HDL-C) and female gender were correlated with IHD in patients ≥ 75 years old (hazard ratio (HR):0.629, $P < 0.01$ and 1.132, $P < 0.05$, respectively). In contrast, systolic BP (SBP), HbA1C, LDL-C and non-HDL-C were correlated with IHD in subjects <65 years old ($P < 0.05$), and the LDL-C/HDL-C ratio was correlated with IHD in all subjects. HDL-C was correlated with CVA in patients ≥ 75 years old (HR: 0.536, $P < 0.01$). Kaplan-Meier estimator curves showed that IHD occurred more frequently in patients <65 years old in the highest quartile of the LDL-C/HDL-C ratio. In patients ≥ 75 years old, IHD and CVA were both the most frequent among those with the lowest HDL-C levels.

Conclusions: IHD and CVA in late elderly diabetic patients were predicted by HDL-C. LDL-C, HbA1C, SBP and non-HDL-C are risk factors for IHD in the non-elderly. The LDL-C/HDL-C ratio may represent the effects of both LDL-C and HDL-C. These age-dependent differences in risk are important for developing individualized strategies to prevent atherosclerotic disease.

Trial registration: UMIN-CTR, UMIN00000516

Keywords: Elderly, Diabetes mellitus, Cardiovascular diseases, HDL-C, LDL-C/HDL-C ratio

* Correspondence: hayashi@med.nagoya-u.ac.jp

¹Department of Geriatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsuruma-cho, Showa-ku, Nagoya, Japan

Full list of author information is available at the end of the article

Introduction

Type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia and aging are independent risk factors for cardiovascular diseases, such as ischemic heart disease (IHD). Within diabetic individuals, lipids, especially LDL-cholesterol (LDL-C), blood pressure (BP), and diabetic control are risk factors for IHD [1-4]. For example, the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) showed the importance of BP, lipids, and diabetic control in the prevention of IHD in newly diagnosed diabetic individuals (mean age 53 years, range 25–65 years), and subsequent studies have confirmed these findings [1,2]. However, the risk factors for IHD or cerebrovascular attack (CVA) in elderly diabetic individuals (older than 65 years), particularly in late elderly diabetic individuals (older than 75 years), have not been identified.

In Western countries, the evidence suggests that middle-aged diabetic individuals have an IHD risk similar to that of non-diabetic patients who have experienced a myocardial infarction, and the guidelines for diabetes treatment recommend that the LDL-C level should be less than 100 mg/dl, which is similar to the recommendation for the secondary prevention of myocardial infarction [5,6]. However, it is unknown whether the same risk exists for elderly diabetic individuals. Additionally, many guidelines recommend strict control of LDL-C levels to prevent atherothrombotic diseases, especially in diabetic patients, yet recommend the same HDL-cholesterol (HDL-C; 40 mg/dl) and triglyceride (TG; 150 mg/dl) levels as for non-diabetic individuals [5-7]. There are few reports on the absolute risk conferred by HDL-C and TG in elderly diabetic patients.

Additionally, diabetes can either develop in the elderly or continue through old age after an earlier onset. Even in elderly individuals without diabetes, postprandial hyperglycemia occurs because of a delay in insulin secretion in response to feeding and may contribute to an increase in the number of elderly diabetic patients [8]. The International Diabetes Federation (IDF) reports that the number of diabetic patients increased from 30 million in 1987 to 246 million in 2007 (7% of adults) and speculates that it will increase to 380 million by 2027 [9]. In Japan, 30% of diabetic individuals were elderly in 1997 (13% of the elderly suffered from diabetes mellitus), which increased to 40% in 2007 (17% of the elderly). Furthermore, individuals older than 75 (13 million) comprise over 10% of the total population. However, no large-scale investigations have focused on type 2 diabetes mellitus in the elderly, especially in the late elderly, or those older than 75 [10]. Thus, evaluating the metabolic predictors of atherosclerotic diseases, such as IHD and CVA, in elderly diabetic individuals is important. For these reasons, we organized the Japan Cholesterol and Diabetes Mellitus Study (JCDM) to evaluate which factors

can predict IHD or CVA in diabetic patients, including the elderly. Our elderly sample population included 1,016 late elderly, who were older than 75 and performed independent daily life activities at outpatient clinics [11].

Materials and methods

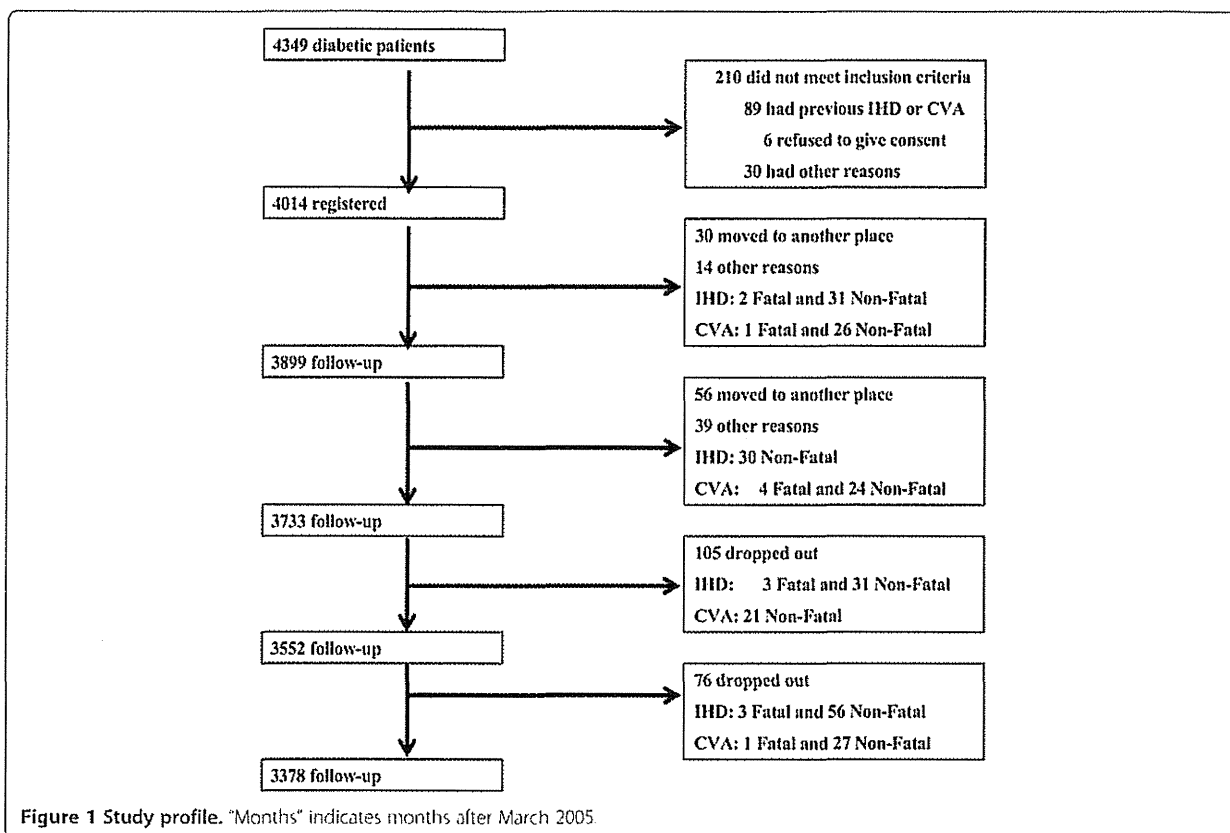
Subjects

The JCDM is a prospective, cohort study that consists of 4,014 Japanese diabetic individuals from 40 hospitals throughout Japan who were recruited on a consecutive outpatient basis between September 2004 and March 2005 (1,936 women; mean age 67.4 ± 9.5 years, median age 70 years; Figure 1) [11]. The JCDM protocol, which is in accordance with the provisions of the Declaration of Helsinki, received ethical approval from the institutional review boards of all the participating institutes. Written informed consent was obtained from all patients. The criteria from the American Diabetes Association for type 2 diabetes mellitus diagnosis were used [6]. Patients with previous IHD (myocardial infarction, unstable angina pectoris, angioplasty, or bypass grafting) or CVA (recent stroke with admission within the past 24 months) were excluded, as were patients whose medical records concerning plasma lipids (TG, HDL-C and total cholesterol or LDL-C) were not provided. The other exclusion criteria were a history or complication of serious heart disease (e.g., severe arrhythmia, heart failure, cardiomyopathy, valvular disease, or congenital disease), serious hepatic or renal disease with admission within the past 24 months, malignant disease, intention to undergo surgery, any illness with a poor prognosis of less than one year, and judgment by the physician in charge that the patient was not suitable for the study.

At 24 months (2007), 92.3% of the enrolled patients were followed up, and 84.1% were followed up at 66 months (2010). Patients were divided into groups based on age at registration: younger than 65 (non-elderly, $n = 1,267$), 65 to 74 years old (early elderly, $n = 1,731$) and older than 75 (late elderly, $n = 1,016$). These age categories are used frequently in Japan for the study of elderly patients and for health care insurance purposes [12].

Outcome measurements

The primary endpoints were the incidence of IHD and CVA, specifically fatal and non-fatal myocardial infarction and other non-fatal events, including unstable angina pectoris, angioplasty, stenting, coronary artery bypass grafting and stroke. Detailed definitions of each event are shown below. Transient ischemic attacks were included only if definite focal lesions from the attack were confirmed by head CT or MRI.



Risk factor assessment

Metabolic factors, such as the levels of plasma lipids, fasting plasma glucose (FPG), and HbA1C and BP, were measured at enrollment. The serum LDL-C level was calculated using the Friedewald equation, except in the case of a TG level higher than 400 mg/dl, in which case the LDL-C data were recorded as 'missing.' Information about previous history of IHD and stroke and findings from a 12-lead ECG were obtained for all patients to assess cardiovascular disease at baseline. The study was approved by the institutional review boards and by the safety monitoring board every year. The organizing committee confirmed all cardiovascular events annually. The guidelines of the Japan Atherosclerosis Society (2002) state that the LDL-C level should be less than 120 mg/dl and that the HDL-C level should be higher than 40 mg/dl in diabetic individuals; these clinical guidelines were likely followed by the physicians who were treating these patients at the time of the study [12].

Statistical methods

The results are presented as the means \pm SD. All statistical analyses were performed using JMP software (SAS Institute, Inc., Cary, NC). The incidences of IHD and CVA were analyzed in relation to the aforementioned risk factors. Cox multivariate regression analyses were

used. Because LDL-C/HDL-C interacts strongly with LDL-C and HDL-C and because non-HDL-C interacts with triglyceride and LDL-C, we analyzed non-HDL-C and LDL-C/HDL-C separately. In other words, common factors (gender, age, duration of diabetes, HbA1C, FPG, systolic BP (SBP), and diastolic BP (DBP)), TG, LDL-C and HDL-C were analyzed first. Then, non-HDL-C and common factors were analyzed. Finally, LDL-C/HDL-C, common factors and TG were analyzed. Values of $P < 0.05$ were considered statistically significant.

Definition of major events. Major events such as IHD and CVA were defined as follows.

1. Definite fatal and nonfatal myocardial infarction (1 or more of the following criteria must be met):
 - a) Diagnostic ECG at the time of the event.
 - b) Ischemic cardiac pain (and/or unexplained acute left ventricular failure) and diagnostic enzyme levels.
 - c) Ischemic cardiac pain and/or unexplained acute left ventricular failure with both equivocal enzyme levels and equivocal ECG.
 - d) Diagnostic enzyme levels and equivocal ECG.
 - e) Angiographic evidence of major artery occlusion with appropriate ventriculographic wall motion

abnormality where a previous angiogram showed no such abnormality.

f) Postmortem examination.

2. Angina pectoris (stable or unstable, both of the following criteria must be met):

- a) Ischemic cardiac pain relieved by nitrates.
- b) Equivocal ECG.

3. Ischemic stroke (1 of the following conditions must be met):

- a) Rapid onset of focal neurologic deficit lasting at least 24 h or leading to death, plus evidence from neuroimaging (computed tomography or magnetic resonance imaging) showing cerebral/cerebellar infarction or no abnormality, or postmortem examination showing cerebral and/or cerebellar infarction.
- b) Rapid onset of global neurological deficit (e.g., coma) lasting at least 24 h or leading to death, plus evidence from neuroimaging showing infarction, or postmortem examination showing infarction.
- c) Focal neurological deficit (mode of onset uncertain) lasting at least 24 h or leading to death, plus evidence from neuroimaging showing infarction, or postmortem examination showing infarction.

4 Primary intracerebral hemorrhage (1 of the following conditions must be met):

- a) Rapid onset of focal neurological deficit lasting at least 24 h or leading to death, plus neuroimaging or postmortem examination showing primary intracerebral and/or cerebellar hemorrhage.
- b) Rapid onset of global neurologic deficit (e.g., coma) lasting at least 24 h or leading to death, plus evidence from neuroimaging or postmortem examination showing primary intracerebral and cerebellar hemorrhage.
- c) Focal neurologic deficit (mode of onset uncertain) lasting at least 24 h or leading to death, plus evidence from neuroimaging or postmortem examination showing primary intracerebral and/or cerebellar hemorrhage.

In this study, intracerebral hemorrhage was not included in the variable CVA (stroke) because its pathophysiology is reported to be different from other atherosclerotic diseases, such as stroke and ischemic heart disease.

Results

Subject characteristics

Table 1 presents the following subject characteristics: plasma lipid levels, including LDL-C, TG, and HDL-C; other relevant metabolic measures, such as HbA1C level, FPG level, and SBP and DBP; the duration of diabetes; and the number of patients who were prescribed medications for hypertension, dyslipidemia, and diabetes, as well as the type, upon enrollment. The levels of HbA1C and HDL-C were not different by age group. Dyslipidemia was observed in 79.1% of patients, and anti-hyperlipidemic drugs were prescribed for 57.3% of the total population, of which 83% were HMG-CoA reductase inhibitors (statins). Statins and insulin were prescribed with the same frequency for late elderly patients as for non-elderly patients. Insulin and oral agents for diabetes treatment were prescribed for 23.9% and 70.5% of the late elderly and non-elderly individuals, respectively. Agents for hypertension and diabetes were prescribed more often in late elderly patients than in non-elderly patients. There were also significant differences in several other factors among the age groups.

IHD and CVA incidence

One hundred fifty-three cases of IHD and 104 CVAs occurred during the 5.5 years of the study, which represented incidences of 7.9 and 5.6 per 1,000 patients per year, respectively. The number of deaths was 59 (3.1/1,000 patient-years) over the 5.5 years (Table 2, Figure 1).

The relationships between IHD or CVA and the background factors, such as LDL-C level, in each age group were analyzed by Cox proportional regression analyses (Table 2, Figure 2).

As described in the methods, non-HDL-C and LDL-C/HDL-C were analyzed separately from other lipids, such as LDL-C and triglyceride or HDL-C. However, significant factors were the same in total and in each generation group, although the HR and CI of common factors (gender, age, duration of diabetes, HbA1C, FPG, systolic BP (SBP), and diastolic BP (DBP)) were slightly different in each (data not shown for the HR and CI of common factors in the analyses of non-HDL-C and LDL-C/HDL-C).

In the total patient population, the levels of HbA1C, LDL-C, and HDL-C, and the LDL-C/HDL-C ratio were significantly related to IHD, and only the HDL-C level was significantly related to a CVA. The HbA1C level, SBP, and LDL-C levels were significantly correlated with IHD in patients less than 65 years old, while the variables female gender, short duration of diabetes and HDL-C level were correlated with IHD in patients older than 75. Because the non-HDL-C level and the LDL-C/HDL-C ratio have been proposed as markers representing all types of lipids, we included them in a separate model (excluding LDL-C, triglyceride and HDL-C levels