〈原 著〉

老年糖尿病患者の血糖コントロールと血管合併症との関係

高知県糖尿病研究グループ

齊藤 昇¹⁾ 服部 嘉之²⁾ 弘井 泰夫³⁾ 高田 宏美⁴⁾
 橋本 浩三⁵⁾ 近森 一正⁶⁾ 葛岡 哲男⁷⁾ 松茂 知⁸⁾
 沼田 幸子⁹⁾ 池田 幸雄¹⁰⁾ 仲田 浩之¹¹⁾ 宇賀 茂敏¹²⁾
 高慶 承平¹³⁾ 高松 和永⁵⁾ 松本 孝文¹⁴⁾

〈要 約〉 老年糖尿病患者への管理として血糖コントロールを厳しく行う方が、糖尿病患者の血管合併症を少なくしうるかどうかを明確にすることは重要である。そこで老年糖尿病患者の細小血管症と動脈硬化性疾患の発生に血糖コントロールの良否がどう影響するかを調べた。高知県17医療機関の糖尿病の専門医師18名が受け持っている患者898例（男性466例，女性432例）につき，平均69カ月におよぶ長期観察記録より臨床検査値の平均を算出し，これを個々の症例の代表値とした。血糖コントロール良好群では平均的なFBSは150mg/dl未満であるとし，不良群では150mg/dl以上とした。

65歳以上（I群）の417例は71.8±5.3歳（M±SD）であり，65歳未満（II群）の481例は54.4±8.4歳であった。I群の血糖コントロール良好群と不良群を比較すると，両群で血圧，body mass index (BMI) と血清脂質に有意差がなく，動脈硬化性疾患の心筋梗塞，脳梗塞や閉塞性大動脈硬化症の発生もほぼ同様の頻度であった。細小血管症の網膜症，腎症と糖尿病性神経症は血糖コントロール不良群で良好群に比較して多かった（ $\chi^2 p < 0.01$ ）。II群の血糖コントロール良好群と不良群でもI群と同様であった。治療内容では良好群で食事療法のみが多く，不良群で経口血糖降下剤やインスリン使用も多く，糖尿病の重症度の違いを示していた。血糖コントロールの良好の理由として食事療法を守るが7割で多く，次いで規則正しい薬剤服用が3割で，体重減量は1割に過ぎなかった。反対に不良の理由として食事療法を守らないが8割であり，薬剤服用の不規則や体重増加は1割ずつであった。

なお，年齢別にI群とII群とで比較すると，I群で動脈硬化性疾患が多く（ $p < 0.05$ ），細小血管症はI群とII群で有意差を示さなかった。性別に分けると男性で動脈硬化性疾患が多いが，細小血管症は男女による差を示さなかった。

以上，65歳以上でも65歳未満と同様に，血糖コントロール不良群で細小血管症の発生が有意に多く，老年糖尿病患者でも血糖コントロール管理の重要性が示された。

Key words：老年糖尿病患者，血糖コントロール，細小血管症，動脈硬化性疾患，食事療法

緒 言

糖尿病では細小血管症や動脈硬化性疾患が起こりやすく，これら血管障害は重大な合併症で，時に致命的

となる。糖尿病患者は肥満，高脂血症や高血圧を伴いがちで¹⁾，これらは耐糖能異常とともに動脈硬化症の危険因子である。また，加齢とともに動脈硬化性疾患が生じやすく耐糖能異常も増加する²⁾³⁾。また，糖尿病

1) N. Saito：高知医科大学老年病（現宮崎愛和病院内科）

2) Y. Hattori：服部内科

3) Y. Hiroi：弘井内科

4) H. Takada：高知記念病院内科

5) K. Hashimoto, K. Takamatsu：高知医科大学第二内科

6) K. Chikamori：高知赤十字病院内科

7) T. Kuzuoka：田所内科

8) S. Matsumo：国立高知病院内科

9) S. Numata：土佐市民病院内科

10) Y. Ikeda：県立宿毛病院内科

11) H. Nakata：県立中央病院内科

12) S. Uga：佐川町立高北病院

13) S. Koukei：関田病院内科

14) T. Matsumoto：朝倉病院内科

があると動脈硬化性の血管障害は2～3倍増加する⁴⁾。高血圧に糖尿病が加わると脳梗塞をさらに起こしやすくする⁵⁾。他方、糖尿病の罹病期間が10年と長かったり、血糖コントロール不良の場合には細小血管症の発生頻度が多くなるとの報告が多い^{3)~11)}。このことが老年糖尿病患者にもあてはまるかどうかは、血糖管理上重要である。そこで老年糖尿病患者で血糖コントロールの良好と不良において、血管合併症の発生がどうなるかを、高知県地域で糖尿病患者を長期間管理、観察、治療を行っている専門医の協力を得て本研究を行った。

対象および方法

高知県における糖尿病専門医師18名の長期観察例として糖尿病外来患者898例、その内男性466例、女性432例を対象にした。65歳以上を老年者とみなし、糖尿病患者を65歳以上の417例(男性176例、女性241例)、65歳未満の481例(男性290例、女性191例)に分類した(表1)。さらに性別の検討では男性466例と女性432例に分けて検討した。表2に示す調査項目につき、個々の症例の臨床経過をもとに、検査値の平均を算出し、特に血糖コントロールが良好か不良かを主治医である専門

表1 65歳未満および65歳以上の糖尿病患者における臨床検査値

	<65 years old	≥65 years old
Total cases	481	417
Sex Male	290	176
Female	191	241
Age (years old)	54.4±8.4	71.8±5.3*
Observation period (months)	60±58	79±74
Body mass index (kg/m ²)	23.6±8	22.8±3.2
Systolic blood pressure (mmHg)	137±19	142±17
Diastolic blood pressure (mmHg)	77±11	75±11
FBS (mg/dl)	155.3±46.7	150.9±42.1
HbA _{1c} (%)	7.5±1.8	7.3±1.5
Total cholesterol (mg/dl)	199±37	198±39
Triglyceride (mg/dl)	143±121	126±76
HDL cholesterol (mg/dl)	58.1±74	53.3±18
LDL cholesterol (mg/dl)	117±34	118±35
Atherogenic index	3.1±1.7	3.1±1.5

M±SD *p<0.005

表2 糖尿病患者の臨床経過に対する調査項目

(a) 血糖コントロール良好(FBS 150mg/dl未満が殆どである症例)
性別, 年齢, 身長, 体重, 観察期間, 収縮期血圧, 拡張期血圧, FBSの範囲, HbA _{1c} の範囲, 蛋白尿, コレステロール, 中性脂肪, HDL コレステロール
心電図(安静, 運動, 24時間心電図)
眼底
指示食事量: (1) 食事エネルギー量 (2) 糖質
治療: (1) 食事のみ (2) 経口血糖下降剤 (3) インスリン (4) 降圧剤 (5) 脂質低下剤 (6) その他
合併症: (1) 狭心症 (2) 心筋梗塞 (3) 腎症 (4) 脳梗塞 (5) 脳出血 (6) 閉塞性動脈硬化症 (7) 網膜症 (8) 神経症 (9) その他
血糖コントロール良好の原因: (1) 食事を守る (2) 服薬が規則正しい (3) 病状が軽症 (4) 体重減量 (5) その他
(b) 血糖コントロール不良(FBS 150mg/dl以上が多い症例)
上記の(a)項目に従って合併症まで同じ
血糖コントロール不良の原因: (1) 食事のみだれ (2) 経口血糖下降剤の効果不良 (3) インスリン抵抗 (4) 服薬不規則 (5) 体重増加 (6) ストレス (7) その他

医が判定した。すなわち空腹時に採血された血清生化学検査値(観察期間中1～3カ月ごとに測定, 20～60回が多い)を用いて, 空腹時血糖値(FBS)が150mg/dl未満の血糖コントロール良好(good)およびほぼ良好(fair)をまとめて良好群とし, FBSが150mg/dl以上の血糖コントロール不良(poor)とみなされる不良群に分類した。この両群の臨床検査値の変動中と平均値を算出し, さらに血管合併症の有無を判定した。狭心症や心筋梗塞は臨床症状とともに心電図, 運動負荷心電図や24時間心電図記録より診断し, 糖尿病腎症は持続的たんぱく尿陽性あるいはBUNや血清Crの増加により診断し, 糖尿病網膜症は眼科医の眼底所見により診断し, 糖尿病性神経症は異常知覚, 神経痛様疼痛, 深部知覚障害などにより診断した。脳梗塞や脳出血は臨床症状とともに脳CTおよびMRIの所見より, 閉塞性動脈硬化症は間欠性跛行, 腹部血管雑音, 造影所見などにより診断した。良好群では血糖コントロール良好の理由をあらかじめ示した項目から選択し, また不良群では血糖コントロール不良の理由を同様に選択した(表2)。臨床生化学検査は各医療機関で標準的な方法によって検査された。血糖値はグルコースオキシダーゼ法, HbA_{1c}はHPLC法, コレステロールは酵素法, HDLコレステロールはヘパリン Mn 沈

澱酵素法, 中性脂肪は GPO-DAOS 法によって測定された。動脈硬化指数は(総コレステロール-HDL コレステロール)/HDL コレステロールの比として計算され, LDL コレステロールは中性脂肪 (TG) 400mg/dl 未満の症例に限って, Friedewald の式である総コレステロール-HDL コレステロール-TG/5 によって計算された。

統計は Student's t テストと χ^2 検定によった。

成 績

65歳以上 (I 群) と65歳未満 (II 群) において, I 群で女性が57.8%と多い傾向で, II 群では男性が60.5%と多い傾向であった(表1)。年齢は I 群で平均71.8歳, II 群で54.4歳で, 観察期間はそれぞれ79カ月と60カ月, body mass index (BMI) は22.8kg/m²と23.6kg/m², 血圧は142/75mmHg と137/77mmHg で, 年齢以外にこれらは有意差を示さなかった(表1)。これら患者の治療内容をみると, I 群とII 群で食事療法のみはそれぞれ47.2%と48.2%, 経口血糖降下剤使用は44.5%と48%, インスリン皮下注が22.2%と19.4%, 降圧剤が29.1%と32.3%, そして脂質低下剤が13.7%と18%であって, これらは I 群とII 群で有意差を示さなかった(表3)。

I 群およびII 群において血糖コントロール良好群に比較して不良群は FBS と HbA_{1c} の有意な高値を示した。I 群で血糖コントロールが good か fair の良好群と, 血糖コントロールが poor の不良群とに分けると, 年齢は良好群で平均71.8歳, 不良群で71.7歳, 血圧はそれぞれ141/75mmHg と144/76mmHg, BMI は23 kg/m²と22kg/m²であり, その他血清総コレステロール (TC), TG, HDL-C, LDL-C と動脈硬化指数については良好群と不良群でこれらは有意差を示さなかった(表4)。他方, II 群では年齢は良好群で平均55.4歳, 不良群で52.6歳, 血圧はそれぞれ135/76mmHg と139/

表4 65歳以上の糖尿病患者の血糖コントロール良好および不良における臨床検査値

	Good control	Poor control
Total cases	295	122
Sex Male	133	43
Female	162	79
Age(years old)	71.8±5.3	71.7±5.4
Observation period(months)	70.5±73	98.7±74.1
Body mass index (Kg/m ²)	23.0±3.3	22.4±3.1
Systolic blood pressure (mmHg)	141.1±16.9	143.7±17.9
Diastolic blood pressure (mmHg)	74.6±11.7	76.4±8.6
FBS(mg/dl)	132.9±30.3	194.6±33.7*
HbA _{1c} (%)	6.6±0.8	9.0±1.3*
Total cholesterol(mg/dl)	194.7±35.2	205.7±45.2
Triglyceride(mg/dl)	125.3±79	138.3±69.1
HDL cholesterol(mg/dl)	53.9±18.5	51.8±16.5
Atherogenic index	3.0±1.4	3.3±1.8

M±SD *p<0.005

表5 65歳未満の糖尿病患者の血糖コントロール良好および不良における臨床検査値

	Good control	Poor control
Total cases	303	178
Sex Male	185	105
Female	118	73
Age(years old)	55.4±8.6	52.6±9.1
Observation period(months)	55.4±54.3	68.1±62.2
Body mass index (Kg/m ²)	23.9±9.7	22.9±3.4
Systolic blood pressure (mmHg)	135.4±18.4	138.6±20.8
Diastolic blood pressure (mmHg)	76.2±10.6	78.0±10.3
FBS(mg/dl)	129.2±24.7	199.7±41.4*
HbA _{1c} (%)	6.6±1.0	9.0±1.7*
Total cholesterol(mg/dl)	197.2±35.5	202.4±39.1
Triglyceride(mg/dl)	136.4±124.6	154.1±112.3
HDL cholesterol(mg/dl)	53.5±16.0	53.9±17.6
Atherogenic index	3.1±1.7	3.1±1.5

M±SD *p<0.005

表3 65歳未満および65歳以上の治療内容

	<65 years old	≥65 years old
All cases	481	417
Diet without drugs	232(48.2)	197(47.2)
Oral antiglycemic drugs	214(44.5)	200(48.0)
Insulin	107(22.2)	81(19.4)
Antihypertensive drugs	140(29.1)	135(32.3)
Lipid-lowering drugs	66(13.7)	75(18.0)

(): Percentage

78mmHg, BMI は23.9kg/m²と22.9kg/m², その他の上記と同じ生化学検査の値も血糖コントロール良好群と不良群で有意差を示さなかった(表5)。

動脈硬化性疾患と細小血管症の合併症に関して, I 群では血糖コントロール良好群と不良群で比較すると, 動脈硬化性疾患の狭心症, 心筋梗塞, 脳梗塞と閉塞性動脈硬化症は両群で同様の発生頻度で, 脳出血も同様であった(表6)。他方, 細小血管症の網膜症, 腎症と神経症は良好群よりも不良群で有意に多かった

表6 65歳以上の糖尿病患者における合併症の頻度

	Good control	Poor control
All cases	295	122
Angina pectoris	32(10.8)	16(13.1)
Myocardial infarction	8(2.7)	5(3.8)
Cerebral infarction	26(8.8)	12(9.8)
Cerebral bleeding	2(0.7)	1(0.8)
Arteriosclerosis obliterance	9(3.1)	6(4.9)
Retinopathy	34(11.5)	36(29.5)*
Nephropathy	52(17.6)	34(27.9)*
Neuropathy	44(14.9)	28(23.0)*
The others	100(33.9)	20(16.4)

() : Percentage * $p < 0.01$, χ^2

表7 65歳未満の糖尿病患者における合併症の頻度

	Good control	Poor control
All cases	303	178
Angina pectoris	16(5.3)	4(2.2)
Myocardial infarction	6(2.0)	3(1.7)
Cerebral infarction	20(6.6)	8(4.5)
Cerebral bleeding	2(0.7)	1(0.6)
Arteriosclerosis obliterance	6(2.0)	6(3.4)
Retinopathy	32(10.6)	40(22.5)*
Nephropathy	50(16.5)	56(31.5)*
Neuropathy	34(11.2)	36(20.2)*
The others	70(23.1)	25(14.0)

() : Percentage * $p < 0.01$, χ^2

($\chi^2 p < 0.01$). II群では網膜症、腎症と神経症は良好群よりも不良群に多く ($p < 0.01$), 狭心症は不良群より良好群にむしろ多い傾向であるが, その他の動脈硬化性疾患は良好群と不良群で有意差を示さなかった(表7).

治療内容をみると, I群の血糖コントロール良好群では食事療法のみが多く ($p < 0.01$), そこで耐糖能異常の軽症例が多いことになる. 経口血糖降下剤とインスリン使用は不良群で多く ($p < 0.01$), 重症例が多いためと推定される. 降圧剤使用は両群でほぼ同じ頻度であり, 脂質低下剤使用は良好群で多かった ($p < 0.01$) (表8a). II群でみるとI群と同様血糖コントロール良好群で食事療法のみが多く, 経口血糖降下剤とインスリン使用は不良群で多く ($p < 0.01$), 降圧剤と脂質低下剤使用は良好群と不良群でほぼ同じであった(表8b).

血糖コントロールが良好である理由として, 主治医の見解に従えば, 食事療法を守っているとの返答はI群で平均70.8%, II群で68.6%, 薬剤服用が規則正し

表8 糖尿病患者の血糖コントロール良好および不良における治療内容

(a) 65歳以上

	Good control	Poor control
All cases	295	122
Dietary therapy	158(53.6)	39(32.0)*
Oral hypoglycemic drugs	127(43.1)	73(69.8)*
Subcutaneous insulin	40(13.6)	41(33.6)*
Antihypertensive drugs	97(32.9)	38(31.1)
Lipid-lowering drugs	60(20.3)	15(12.3)*
The others	25(8.5)	7(5.7)

() : Percentage * $p < 0.01$, χ^2

(b) 65歳未満

	Good control	Poor control
All cases	303	178
Dietary therapy	174(57.4)	58(32.6)*
Oral hypoglycemic drugs	113(37.3)	101(56.7)*
Subcutaneous insulin	45(14.9)	62(34.8)*
Antihypertensive drugs	97(32.0)	43(24.2)
Lipid-lowering drugs	43(14.2)	23(12.9)
The others	23(7.6)	14(7.9)

() : Percentage * $p < 0.01$, χ^2

いはそれぞれ34.6%と29.7%, 糖尿病が軽症であるためは28.8%と30.4%, 体重減量は6.4%と10.6%で, これらはI群とII群との間でほぼ同じであったが, 体重減量の頻度は全体に少ないが, II群で若干多い傾向であった(表9a). 他方, 血糖コントロールが不良である理由として, 指示食事量を守らないがI群で平均75.4%, II群で80.9%, 薬剤服用の不規則がそれぞれ11.5%と7.3%, 体重増加が11.2%と13.1%, 経口血糖降下剤の効果不良が10.7%と12.9%, これ迄使用していたインスリン量では血糖低下作用が不十分となり, インスリン使用量を増加せねばならなかったインスリン抵抗増加が4.1%と2.2%, 精神的および肉体的ストレスが3.3%と5.6%で, これらはI群とII群でほぼ同じであった(表9b).

ここで年齢群別に比較すると, すなわちI群とII群間でFBS, HbA_{1c}, TC, TG, HDL-C, LDL-Cと動脈硬化指数は有意差を示さなかった(表1). しかし, 動脈硬化性疾患はII群よりI群に多く ($p < 0.05$), 脳出血は両群間で有意差を示さず, 細小血管症も有意差を示さなかった(表10).

次に性別でみると, 年齢, 血圧, FBS, HbA_{1c}, TC, TG, LDL-C, 動脈硬化指数とBMIは男女で有意差なく, 治療内容も大差なく, 合併症として心筋梗塞, 脳

表9 65歳未満および65歳以上の糖尿病患者における血糖コントロール良好と不良の理由

(a) 血糖コントロール良好

	<65 years old	≥65 years old
All cases	303	295
Following the prescribed diet	208(68.6)	209(70.8)
Good compliance in drug therapy	90(29.7)	102(34.6)
Comparatively mild Diabetes mellitus	92(30.4)	85(28.8)
Decreasing body weight	32(10.6)	19(6.4)
The others	12(4.0)	12(4.1)

() : Percentage

(b) 血糖コントロール不良

	<65 years old	≥65 years old
All cases	178	122
Don't follow the prescribed diet	144(80.9)	92(75.4)
Poor compliance in drug therapy	13(7.3)	14(11.5)
Increasing body weight	20(11.2)	16(13.1)
Insufficient effect of oral hypoglycemic drugs	23(12.9)	13(10.7)
The resistance to subcutaneous insulin	4(2.2)	5(4.1)
Stressful environment	10(5.6)	4(3.3)
The others	14(7.9)	18(14.8)

() : Percentage

梗塞, 閉塞性動脈硬化症と脳出血が女性に比較して男性に多かったが ($p<0.05$), 細小血管症は大差を示さ

表10 65歳未満および65歳以上の糖尿病患者における合併症の頻度

	<65 years old	≥65 years old
All cases	481	417
Systolic blood pressure (mmHg)	137±19	142±17.2
Diastolic blood pressure (mmHg)	77±11	75±11
Angina pectoris	20(4.2)	48(11.5)*
Myocardial infarction	9(1.9)	13(3.1)*
Cerebral infarction	28(5.8)	38(9.1)*
Cerebral bleeding	3(0.6)	3(0.7)
Arteriosclerosis obliterance	12(2.5)	15(3.6)
Retinopathy	72(15.0)	70(16.8)
Nephropathy	106(22.0)	86(20.6)
Neuropathy	70(14.6)	72(17.3)
The others	95(19.8)	120(28.8)

M±SD () : Percentage * $p<0.05$, χ^2

なかった (表11).

考 察

高知県下の17医療機関における糖尿病専門医師18名の協力を得て, あらかじめ定めた調査項目について, 患者のカルテである長期間の観察記録から, FBS, HbA_{1c}や血清脂質などの変動巾(最大値と最小値)と平均値を決めて, この平均値を個々の症例の代表値とした。観察期間は平均69カ月におよんでいる。

表11 男女別の糖尿病患者の血糖コントロール良好および不良における合併症の頻度

	Males		Females	
	Good control	Poor control	Good control	Poor control
All cases	318	148	280	152
Systolic blood pressure (mmHg)	137±17	139±19	139±19	143±21
Diastolic blood pressure (mmHg)	76±12	79±10	74±10	76±10
Angina pectoris	26(8.2)	5(3.4)	22(7.9)	15(9.9)
Myocardial infarction	11(3.5)	6(4.1)	3(1.1)*	2(1.3)*
Cerebral infarction	30(9.4)	10(6.8)	16(5.7)*	10(6.6)
Cerebral bleeding	3(0.9)	2(1.4)	1(0.4)*	0(0)*
Arteriosclerosis obliterance	11(3.5)	7(4.7)	4(1.4)*	5(3.3)
Retinopathy	29(9.1)	36(24.3)	37(13.2)	40(26.3)
Nephropathy	59(18.6)	51(34.5)	43(15.4)	39(25.7)
Neuropathy	46(14.5)	38(25.7)	32(11.4)	26(17.1)
The others	85(26.7)	18(12.2)	85(30.4)	27(17.8)

() : Percentage * $p<0.05$, χ^2

本調査の目的である、糖尿病患者の血管合併症が、特に老年糖尿病患者の合併症が成人糖尿病患者に比較して、血糖コントロール状態によってどう影響されるかを重点的に検討し、さらに血清脂質、血圧や体重の影響も検討した。インスリン皮下注の患者もあり、また、老年糖尿病患者を考慮して血糖コントロール良好の基準は良好 (good) とほぼ良い (fair) を含む値とし、従来の140mg/dl よりも軽度高いが150mg/dl を良好群とした。これはインスリン注射患者を考慮している。また、一般的には、FBSが140mg/dl 以下 (なるべく120mg/dl 以下)、食後血糖値は200mg/dl 以下 (なるべく170mg/dl 以下)、HbA_{1c}が8%以下がコントロールの目標とされる⁴⁾¹²⁾。しかし老年糖尿病患者ではFBSは150mg/dl 未満、食後血糖値は220mg/dl 以下が目標としてもよい²⁾。本研究では血糖コントロール不良群はFBSが150mg/dl 以上とし、HbA_{1c}は良好群で平均6.6%、不良群で9%とほぼ明確に両群を区別していた。

65歳以上 (I 群) と65歳未満 (II 群) に分けると、I 群で女性が若干多く (57.8%)、II 群では男性が多かった (60.5%)。これら I 群と II 群で血糖コントロール良好群と不良群に分けて、両群で男女の比率をみると I 群の良好例では女性は54.9%、不良群では64.8%、また II 群の良好群では男性は61.1%、不良群で59%であって両群で大差はなかった。I 群では不良群で良好群に比較して女性の割合が若干多かった。この性別の割合の差が血管合併症の頻度に影響するかも知れず、男性例と女性例についても検討した。これ迄の報告では非糖尿病で動脈硬化症の発生は女性では男性の3分の1だが、糖尿病で男女がほぼ同じとなっている¹³⁾。今回では、男性は女性に比較して動脈硬化性疾患が多い傾向だが、細小血管症は性別による差異を示さなかった。それ故、本研究で得られた合併症頻度は性別の単なる反映とは考え難い。

本研究の I 群と II 群につき血糖コントロール良好群と不良群に分けると、この両コントロール群で動脈硬化性疾患である狭心症、心筋梗塞、脳梗塞と閉塞性動脈硬化症は有意差を示さず、細小血管症である網膜症、腎症と糖尿病性神経症は血糖コントロール不良群で良好群に比較して多く、これは老年者群と成人群でも同様であった。本研究の罹病期間は調査期間に近いとすれば平均5~6年となり、そう長くない。他の報告では成人から老年にかけて血糖コントロール不良は網膜症の頻度を多くし、初診の値から50mg/dl の血糖値増

加は、65歳以上でも49歳未満と同様に網膜症を1.3倍増加させている¹⁴⁾。これまでも血糖コントロール不良が網膜症、腎症や糖尿病性神経症を起こしやすくさせ、増悪させることが多いと指摘されている^{3)~11)}。60歳以上の症例でFBSが120mg/dl 以下か以上、140mg/dl 以下あるいは以上、160mg/dl 以下あるいは以上に分けるとFBS高値群で網膜症が多いと報告されている¹⁵⁾。本研究はFBS 140mg/dl 以上とそれ未満に分けてみると、糖尿病腎症は24.8%と15.4%、糖尿病網膜症は21.6%と11.5%、糖尿病性神経症は20.8%と10.6%で140mg/dl 以上においてこれら細小血管症は多かった (本研究関連の未発表データ)。血糖が高いとポリオール代謝によりソルビトールが増し、白内障や神経伝導速度が悪化する²⁾。しかし、老年糖尿病患者でも血糖コントロール不良が細小血管症の頻度を増加させるとの報告は今だ多くない²⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。これ迄の報告でもHbA_{1c}が高いと網膜症が多くなるが、老年糖尿病ではHbA_{1c}の高値に対する網膜症の増加は少ない⁵⁾。

本研究の治療内容をみると血糖コントロール良好群では食事療法のみが多く、不良群では経口血糖降下剤やインスリン使用頻度が多く、糖尿病の重症度の差が示されている。しかも両群ではBMI、血圧や血清脂質に有意差はなく、それ故血糖コントロール状況が成績に影響していると推定する。これは降圧剤や脂質低下剤の使用頻度も両群で大差がないことや、薬剤別にみても同様な成績から確かである (本研究関連の未発表データ)。空腹時血糖値やHbA_{1c}の増加は細小血管症を進展させるが、他方、低血糖の発生もインスリン治療の老年糖尿病患者で重大問題で、日常生活動作の低下につながる¹⁶⁾。薬剤治療の場合、FBSをどのくらいまで減少させるのが適正であるかは、狭い代謝許容範囲である老年糖尿病患者では重要で、130mg/dl 位と推定されるが、さらに検討を要する。血糖コントロールを良くするための厳格な血糖管理は細小血管症の発生を少なくするが、これは低血糖発作の危険を伴う⁹⁾。特に老年糖尿病患者では低血糖の発生を未然に防がねばならない¹⁶⁾¹⁷⁾。

本研究で年齢別の I 群と II 群で比較すると、I 群で動脈硬化性疾患の合併が多く、細小血管症は両群間で有意差を示さない。老年糖尿病患者はBMI、血圧、FBS、HbA_{1c}や血清脂質に差がなくても、心筋梗塞、脳梗塞や閉塞性動脈硬化症が多く、加齢や罹患年数の影響も強い。糖尿病血管合併症の頻度は加齢、罹病年数、血糖コントロール状態、血圧、血清脂質、喫煙な

どに影響されるが³⁾、本研究では網膜症の頻度は65歳未満で15%、65歳以上で16.8%で、他の報告では平均48%である¹⁸⁾。今回の対象患者では網膜症の頻度は比較的少なかったが、治療期間がほぼ罹病期間とみなせば後者は平均5年9カ月であり、罹病期間10年以上の糖尿病患者も少ないと推定される。糖尿病患者の死因として血管障害は我国の全国集計で41.5%あるいは44.2%であり¹⁸⁾¹⁹⁾、Joslinクリニックの統計では72.6%と多い¹⁷⁾。その内訳は糖尿病性腎症は、我国では16.1%と12.8%¹⁸⁾¹⁹⁾、Joslinで8%¹⁷⁾、虚血性心疾患は我国で9.7%と12.3%¹⁸⁾¹⁹⁾、Joslinで54.6%、脳血管障害は我国で18.4%と16.4%¹⁸⁾¹⁹⁾、Joslinで10%であり¹⁰⁾、我国では腎症や脳血管障害の比率が多く、虚血性心疾患は米国で多い¹⁹⁾。報告によると糖尿病患者の虚血性心疾患では収縮期血圧、HbA_{1c}や血清コレステロールの高値が独立した危険因子である²⁰⁾。糖尿病でFBSが $\geq 140\text{mg/dl}$ 以上となれば大血管障害の合併も増し、インスリン抵抗性と高インスリン血症が冠動脈疾患や高血圧を起しやすくすると報告されている³⁾。動脈硬化症は血糖値やHbA_{1c}と特に相関せず、糖尿病に合併する高血圧や脂質異常に関係すると報告されている⁵⁾。

本研究では血糖コントロール良好の理由として、食事療法を守ることがI群とII群で7割を占め、老年者でも成人と同様に食事療法が大切で、これ迄の報告と同様である²¹⁾。薬剤の規則正しい服用のコンプライアンス良好例も3割にみられる。体重減量は1割と少ない。その他の内容として運動が血糖コントロールを良くしていた。

他方、血糖コントロール不良の理由として食事療法を守らないがI群とII群でともに約8割と多く、次いで薬剤服用の不規則と体重増加が1割であった。これらの傾向は糖尿病管理における食事療法の重要性を再認識させる。実際的には老年者に実行可能な適正な食事療法と運動療法が確立されるべきである¹²⁾。なお、合併症を早期に発見して治療を行えば軽快する可能性もあるが、合併症がある程度進んだときには、血糖コントロールを良好にしても合併症の進行をものは抑制できない面のあることもよく経験される。糖尿病は加齢を促進し、それにはたんぱく質の非酵素的グリケーションが関連してくる²⁾。インスリン依存性糖尿病(IDDM)がインスリン非依存性糖尿病(NIDDM)よりも細小血管症にかかりやすいことが白人社会でみられるが、我国では若年発症のNIDDMでも網膜症や腎

症が起りやすい²²⁾。米国では糖尿病は非糖尿病に比較して29倍も視力消失を起こし、17倍も腎不全を、5倍の足の切断を、2～6倍の冠動脈疾患や脳卒中を起こしている²⁾。しかし、IDDMとNIDDMの間では大差はない²⁾。従来、IDDMでは血糖コントロール良好が細小血管症を少なくすることが認められているが、NIDDMにおいては今だ十分証明されておらず¹¹⁾、本研究では大部分NIDDMの糖尿病患者であり、血糖コントロールを良くすることが細小血管症を少なくする可能性が示された。

謝辞：本研究に御協力頂いた井上道彦（高知市民病院内科）、樋口佑次（中村市民病院内科）と宮川秀文（県立安芸病院内科）の諸先生に深謝致します。

文 献

- 1) Betteridge DJ: Diabetic dyslipidemia. *Am J Med* 1994; 96(Suppl 6A): 6A-25S-6A-31S.
- 2) Meneilly GS, Greenspan SL, Rowe JW, Miner KL: Endocrine system. *Geriatric Medicine*, Second ed, ed by JW Rowe, RW Besdine, Little, Brown, Boston, 1988, p402-430.
- 3) 妻鳥昌平: 老年者糖尿病の最近の進歩. *日老医誌* 1993; 30: 1011-1017.
- 4) 赤沼安夫: 加齢と糖尿病. *日老医誌* 1991; 28: 135-139.
- 5) Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS: Effect of blood pressure and diabetes on stroke in progression. *Lancet* 1994; 344: 156-159.
- 6) 小坂樹徳: 糖尿病性細小血管症の成因. 糖尿病学の進歩. 第17集, 1983, 日本糖尿病学会編, 診断と治療社, 東京, 1983, p22-34.
- 7) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
- 8) Brown DF, Jackson TW: Diabetes: "Tight control" in a comprehensive treatment plan. *Geriatrics* 1994; 49: 24-34.
- 9) Santiago JV: Perspectives in diabetes. Lessons from the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1993; 42: 1549-1554.

- 10) American Diabetes Association : Position statement. Implications of the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1993 ; 42 : 1555—1558.
- 11) Pyorala K, DeBacker G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D : Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Europ Heart J* 1994 ; 15 : 1300—1331.
- 12) 葛谷 健 : 糖尿病・最新の治療. 糖尿病記録号1991, 第34回日本糖尿病学会総会記録. 佐々木英夫編集, 医学図書, 東京 (1994), p13—17.
- 13) 山田信博 : 合併症と病態 : マクロアングリオパチーオーバービュー. 現代医療 1992 ; 24 : 3695—3701.
- 14) 金澤康德, 井藤英喜, 伊東千賀子, 大橋 博, 大橋靖雄, 河津捷二, 他 : 老人の血糖値は成人のそれと異なるか. 日老医誌 1993 ; 30 : 297—300.
- 15) 折茂 肇, 服部明德, 井藤英喜 : 老年者糖尿病の管理. 糖尿病記録号1991, 第34回日本糖尿病学会総会記録. 佐々木英夫編集, 医学図書, 東京, (1994) p24—28.
- 16) 板垣晃之 : 長期追跡例よりみた高齢者糖尿病の問題点. 日老医誌 1993 ; 30 : 293—296.
- 17) Marble A : Diabetes in the elderly. Joslin's Diabetes Mellitus, twelfth ed. ed by A Marble, LP Krall, RF Bradley, AR Christlieb, JS Soeldner, Lea & Febiger, Philadelphia (1985) p520—525.
- 18) 後藤由夫 : 糖尿病の合併症—とくに大血管障害の発生機序—. 糖尿病記録号1991, 第34回日本糖尿病学会総会記録. 佐々木英夫編集, 医学図書, 東京 (1994) p13—17.
- 19) 坂本信夫 : 糖尿病の心血管障害と予後. 糖尿病学の進歩. 第19集, 1985, 日本糖尿病学会編, 診断と治療社, 東京, 1985, p122—127.
- 20) 井藤英喜, 荒木 厚 : 老年糖尿病の経過と予後—7年間の追跡調査を用いた検討—. 日老医誌 1993 ; 30 : 277—282.
- 21) Kaiser FE, Rosenthal MJ : Nutrition and diabetes mellitus in the elderly. Geriatric Nutrition, ed by John E et al, Raven Press, New York (1990) p259—268.
- 22) 平田幸正 : 日本における糖尿病の特徴とその推移. 糖尿病学の進歩. 第19集, 1985, 日本糖尿病学会編, 診断と治療社, 東京, 1985, p32—39.

Abstract

**The Relationship between Blood Sugar Control and Vascular Complications
in Elderly Diabetic Patients —Investigative Study in
17 Hospitals of Kochi Prefecture—**

Kochi Working Group on Diabetes Mellitus:

Noboru Saito¹⁾, Yoshiyuki Hattori²⁾, Yasuo Hiroi³⁾, Hiromi Takata⁴⁾, Kouzo Hashimoto⁵⁾,
Kazumasa Chikamori⁶⁾, Tetsuo Kuzuoka⁷⁾, Satoru Matsumo⁸⁾, Sachiko Numata⁹⁾,
Yukio Ikeda¹⁰⁾, Hiroyuki Nakata¹¹⁾, Shigetoshi Uga¹²⁾, Shohei Koukei¹³⁾,
Kazunaga Takamatsu⁵⁾ and Takafumi Matsumoto¹⁴⁾

The aim of this study was to clarify whether the control state of fasting blood sugar can influence the occurrence of diabetic microangiopathy and macroangiopathy even in elderly patients with diabetes mellitus. In Kochi Prefecture 18 internal physicians participated in evaluating clinical courses of 898 patients, consisting of 466 males and 432 females, for an average of 69 months. Elderly cases aged 65 years or more old (group I) consisted of patients who were aged 71.8 ± 5.2 years old ($M \pm SD$). The average age of 481 adult cases under 65 years of age (group II) was 54.4 ± 8.4 years old. Between the good and poor control groups, there was no difference in terms of blood pressure, body mass index (BMI) and serum lipids. Arteriosclerotic diseases such as myocardial infarction, cerebral infarction and arteriosclerosis obliterans appeared

about as frequently in both the good and the poor control groups, while microangiopathies such as retinopathy, nephropathy and neuropathy were significantly more frequent in the poor control group compared to the good control group. The same tendency concerning these complications was seen in group II. Concerning treatment, diet treatment without drug treatment was significantly more frequent in the good control group compared to the poor control group, while hypoglycemic agents and subcutaneous insulin injection were used more often in the poor control group, the more severe state of diabetes mellitus in the latter group. Concerning the main reasons for good control, successful diet treatment was cited most often, followed by regular intake of medications. On the other hand disturbed diet treatment was the most frequent reason for poor control, indicating the strategic importance of diet treatment. Arteriosclerotic diseases were found more often in group I than group II, while the frequency of microangiopathies was similar. Concerning sexes, male patients tended to suffer more often from arteriosclerotic diseases than female patients, but the frequency of microangiopathy was similar. From the above findings it was concluded that poor control of fasting blood sugar level was related to microangiopathies in both non-elderly adult and elderly patients.

Key words: *Elderly diabetic patients, Microangiopathy, Arteriosclerotic disease, Diet treatment, Fasting blood sugar*

(Jpn J Geriatr 1995; 32: 747—755.)

¹⁾Department of Geriatrics, Kochi Medical University (Present: Internal Medicine, Miyazaki Aikwa Hospital), ²⁾Hattori Medical Hospital, ³⁾Hiroi Medical Hospital, ⁴⁾Internal Medicine, Kochi Memorial Hospital, ⁵⁾Department of second Internal Medicine, Kochi Medical University, ⁶⁾Internal Medicine, Kochi Red-Cross Hospital, ⁷⁾Todokoro Medical Hospital, ⁸⁾Internal Medicine, National Kochi Hospital, ⁹⁾Internal Medicine, Tosa Citizen Hospital, ¹⁰⁾Internal Medicine, Prefectural Sukumo Hospital, ¹¹⁾Internal Medicine, Prefectural Central Hospital, ¹²⁾Sagawa Town's Kohoku Hospital, ¹³⁾Internal Medicine, Sekida Hospital, ¹⁴⁾Internal Medicine, Asakura Hospital