

*Original article***Functional age and medication in the independent living elderly: Yurin study.**

Miho Nishizawa, Mari Ogura, Wakako Takabe, Masayuki Yagi, Yoshikazu Yonei

Anti-Aging Medical Research Center and Glycative Stress Research Center,
Faculty of Life and Medical Sciences, Doshisha University, Kyoto, Japan

Glycative Stress Research 2017; 4 (4): 240-249

(c) Society for Glycative Stress Research

(原著論文－日本語翻訳版)

自立高齢者における機能年齢と服薬状況：有隣研究

西澤美帆、小椋真理、高部稚子、八木雅之、米井嘉一

同志社大学大学院生命医科学研究科アンチエイジングリサーチセンター・糖化ストレス研究センター

抄録

【目的】本研究では高齢者における身体機能年齢と日常生活の活動量を測定し、疾病を治療・予防する薬の服用が機能年齢に与える影響について検証した。

【方法】本研究は2008年12月より健康保持プロジェクト（有隣研究）に参加しアンチエイジング健診を施行した43名のうち、服薬状況が明確な39名（男性15名、女性24名、 77.6 ± 5.3 歳）を対象として服薬との関連について解析した。機能年齢・ Δ 機能年齢（＝機能年齢－実年齢）はライフスタイルコンパス（日本シューター）により算出、糖化ストレス指標はAGE Readerにより皮膚糖化最終生成物（advanced glycation end products: AGEs）蛍光強度（AF）を測定した。

【結果】解析対象者は身体活動量の多い集団であり、身体機能年齢は実年齢より保たれていた。服薬者は非服薬者と比べても機能年齢に有意差はなく、概ね治療効果が現れていた。唯一、服薬者の Δ 血管年齢が有意に高かった（服薬者－ 10.1 ± 8.6 歳、非服薬者－ 19.8 ± 4.1 歳、 $p = 0.019$ ）。薬効別にみても、骨粗鬆症薬服用者は非服薬者に比べ骨年齢に有意差はなかった。高LDLコレステロール血症治療薬服用者では非服薬者に対し Δ 血管年齢が有意に高く、糖脂質代謝血中指標には差はなかったがグルカゴンが有意に高かった。皮膚AF値には服薬による差は認められなかった。

【結論】解析対象者は身体活動量の多い集団であったため、身体機能年齢は良好に保たれていた。高LDLコレステロール血症は動脈硬化の危険因子であるため、血管年齢は服薬によっても非服用者のレベルには達しなかったと考えられる。

KEY WORDS: 高齢者、服薬、機能年齢、スタチン系薬剤、グルカゴン

はじめに

我が国は世界でも類をみない超高齢社会に突入している。国立社会保障・人口問題研究所の推計によれば、日本の人口は2000年の国勢調査からは1億2,700万人前後で推移していたが、2020年には1億2,410万人、2030年には1億1,662万人となり、2050年には1億人を、2060年には9,000万人をも割り込むことが予想されている。国内人口の減少と高齢化率の上昇に伴い、生産年齢人口の減少や社会保障費や介護負担の増大が課題として挙げられる中で¹⁾、高齢者の健康寿命の延伸は重要な課題である。

医療の現状としては、年齢の上昇にしたがい、平均傷病数及び通院率が増加し、それに伴って処方される薬剤数も増加しており²⁾、また、高血圧・糖尿病・脂質異常症・認知症のうち、2疾病以上を有する高齢者が処方された内服薬の平均は5.8剤であること³⁾が報告されている。多剤薬剤は医療費の増大に関わるだけでなく、重篤な副作用を引き起こす可能性もあり深刻な問題である。

我々の研究室では2008年より有隣研究として京都市有隣地域に在住の自立高齢者を対象に歩数管理型歩行運動を核とした健康増進活動を行っている⁴⁻⁶⁾。しかし自立高齢者といえども糖化ストレスに関連する疾病に罹患し、内服加療を受けている者も少なくない。今回は、有隣地区の自立高齢者の服薬状況を調査し、服薬の有無が身体機能に与える影響を検証した。

方法

対象

本研究は、2008年12月より京都市下京区有隣地区在住の活動量計（3軸加速度式センサ式活動量計HJA350-IT：オムロンコーリン、京都）を用いた運動プログラム「有隣健法塾」参加している中高齢者43名（男性18名、女性25名、77.7 ± 6.4歳 [平均値 ± 標準偏差]）を対象とした。また、対象者の平均歩数は6,802歩/日（2016年3月16日～4月20日）であった。

本研究を開始するに当たり試験期間、場所、試験方法、試験内容のみならず、本試験に参加することにより期待される利益及び不利益についても十分説明した。同意は文書により取得した。本研究は同志社大学「人を対象とする研究」に関する倫理審査委員会の承認を得た（申請番号：#14089）。

アンチエイジング検診

アンチエイジング健診では筋、骨、血管、神経、ホルモンの機能を測定、測定値を元に機能年齢を算出した^{7,8)}。筋力測定には生体電気インピーダンス筋肉量測定（PhysionMD：日本シューター、東京）を使用し、体重支持指数（weight bearing index: WBI）と基礎代謝量（kcal/dayを

指標に筋年齢を評価した。超音波法（A-1000：GE横河メディカルシステム、東京都日野市）により踵骨のスティフネス（stiffness）値及び若年成人比較（%young adult means: %YAM）を測定した。血管年齢は指尖加速度脈波計（SDP-100：フクダ電子、東京）を用いて動脈硬化度を測定した。神経機能はウィスコンシンカード分類テスト（Wisconsin Card Sorting Test: WCST）を使用し、高次脳機能を測定した。被験者には血液生化学検査を行い、インスリン様成長因子-I（insulin-like growth factors-I: IGF-I）、デヒドロエピアンドロステロン-サルフェート（dehydroepiandrosterone-sulfate: DHEA-s）の血清濃度を測定した。各機能年齢の算出にはライフスタイルコンパス（日本シューター、東京）を用いた。

糖化ストレス指標は既報の如く、AGE ReaderTM（DiagnOptics, Groningen, Netherlands）を使用し、糖化最終生成物（advanced glycation end products: AGEs）由来蛍光の蛍光強度（auto fluorescence: AF）値を測定した⁹⁻¹¹⁾。血中指標として、総コレステロール（total cholesterol: TC）、トリグリセリド（triglyceride: TG）、低比重リポ蛋白コレステロール（low-density lipoprotein cholesterol: LDL-C）、高比重リポ蛋白コレステロール（high-density lipoprotein cholesterol: HDL-C）、空腹時血糖値（fasting plasma glucose: FPG）、hemoglobin A1c（HbA1c）[国際標準値（National Glycohemoglobin Standardization Program: NGSP）]、インスリン（immuno-reactive insulin: IRI）、コルチゾル、グルカゴン、血漿ペントシジン（HPLCイオンペア法）を測定した。血液生化学検査はLSIメディエンス（東京）にて施行した。

薬服用有無における比較

対象者から得られたアンケートを基に、「薬服用の有無」と服用されていた薬を用途別に分類し、上位3種類の薬（上から順に高血圧薬、高コレステロール血症治療薬、骨粗鬆症）についてそれぞれの服用有無による機能年齢の相違について解析を行った。

統計解析

統計解析にはSPSS Statistics 21（IBMジャパン、東京）を用い、実年齢と機能年齢との比較には対応のあるt検定、血清グルカゴン値との相関解析にはPearson解析、それ以外の解析にはt検定を施行した。すべての解析において両側検定で危険率5%未満を有意差ありとした。

倫理基準

本研究を開始するに当たり試験期間、場所、試験内容、試験方法のみならず、本試験に参加することにより期待される利益及び不利益についても十分説明した。同意は文書により取得した。本研究は同志社大学倫理委員会の承認を得た（申請番号#0832, #14089）。

結果

対象者情報

研究対象 43 名のうちアンチエイジング健診時に日常的に薬を服用していたのは 34 名、非服用が 5 名、4 名が不明という結果だった。以下の解析には解析可能な結果が得られた 39 名（男性 15 名、女性 24 名、 77.6 ± 5.3 歳）を対象とした。この中に喫煙者は 1 名もなかった。

対象者が服用していた薬の分類を **Fig. 1** に示した。最も服用者が多かったのは高血圧治療薬 21 名、次いで高 LDL-C 血症治療薬 11 例、骨粗鬆症薬 10 例、胃酸分泌抑制剤 9 例、非ステロイド系抗炎症剤、糖尿病治療薬、睡眠導入剤は各 5 例であった。高 LDL-C 血症治療薬のうち HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン系薬剤）使用者は 7 例であった。本研究対象者 39 名のうち 9 名（23%）は副作用リスクが急上昇すると言われている 5 剤以上の処方を受けていた。

アンチエイジング健診結果を **Table 1** に示した。 Δ 機能年齢は「機能年齢 - 実年齢」と定義した。性別による解析では、男性の神経年齢・ Δ 神経年齢は女性に比べて有意に高かった（神経年齢：男性： 77.2 ± 12.8 歳、女性： 67.5 ± 13.2 歳、 $p = 0.035$ ）。その他の項目には性差はみられなかった。機能年齢（y）と実年齢（x）の相関解析では、筋年齢と実年齢との有意な相関性がみられたが（ $y = 0.525x + 18.18$, $R^2 = 0.722$, $n = 39$ ）、他の機能年齢には相関性は認められなかった。

薬物服用有無による機能年齢の比較

薬物剤服用の有無による実機能年齢比較を行い、対象者の身体年齢に偏りがないかを調査した（**Table 2**）。

薬服用者 34 名（男性 12 名、女性 22 名、 77.2 ± 5.3 歳）と非服用者 5 名（男性 3 名、女性 2 名、 80.0 ± 5.8 歳）の比較では機能年齢に有意差は認められなかった。服薬者、非服薬者ともに機能年齢は実年齢よりも低く保たれていた。 Δ 血管年齢は服用者の方が非服用者に比べて有意に高かった（ Δ 血管年齢：服用群 -10.1 ± 8.6 歳、非服用群 -19.8 ± 4.1 歳、 $p = 0.019$ ）。男女別解析では有意差はなかった。

高血圧治療薬服用の有無（Table 3）

降圧剤については、服用者 21 名（男性 9 名、女性 12 名、 77.5 ± 5.8 歳）と非服用者 18 名（男性 6 名、女性 12 名、 77.7 ± 5.0 歳）との間に機能年齢に有意差は認められなかった。 Δ 機能年齢についても有意差は認められなかった。男女別解析においても有意差はみられなかった。

骨粗鬆症治療薬服用の有無（Table 4）

骨粗鬆症治療薬については、服用者（女性 10 名、 78.5 ± 3.3 歳）は非服用者 29 名（男性 15 名、女性 14 名、 77.3 ± 5.9 歳）に比べ、神経年齢及び Δ 神経年齢が有意に高かった（神経年齢：服用群 70.0 ± 9.8 歳、非服用群 64.9 ± 8.4 歳、 $p = 0.034$ ）。女性服用者（10 名）と女性非服用者（14 名）の比較では神経年齢・ Δ 神経年齢に有意差は認められ

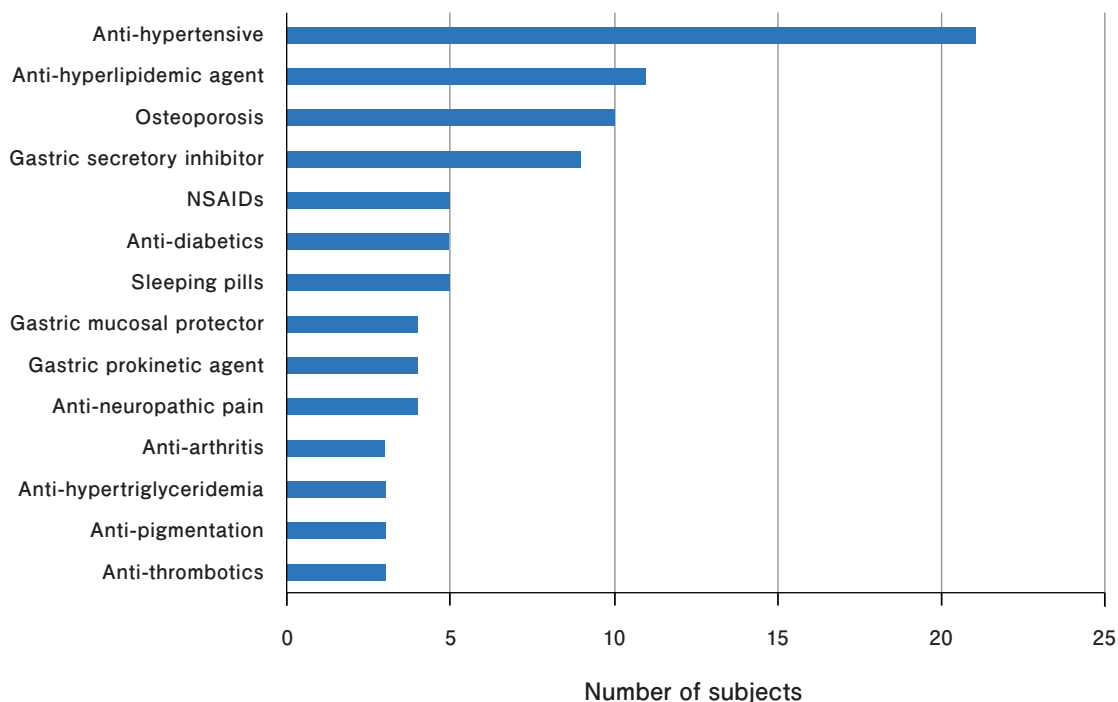


Fig. 1. The type of medicine and number of medications.

Admitted multiple responses. Total subject number is 34. NSAIDS, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Table 1. Data profile of functional age and AF.

	Male (n = 15)			Female (n = 24)			p value	Total (n = 39)								
	mean	±	SD	95% CI		mean		±	SD	95% CI						
				Lower	Upper					Lower	Upper	Lower	Upper			
Age	78.1	±	4.7	75.5	80.7	77.3	±	5.6	74.9	79.6	0.624	77.6	±	5.3	75.9	79.3
Muscle age	58.9	±	2.4	57.6	60.2	59.0	±	3.7	57.4	60.6	0.887	59.0	±	3.3	57.9	60.0
Bone age	70.7	±	14.7	62.5	78.8	70.1	±	9.2	66.3	74.0	0.898	70.3	±	11.6	66.6	74.1
Hormone age	70.1	±	11.1	64.0	76.3	74.8	±	8.2	71.4	78.3	0.150	73.0	±	9.7	69.9	76.2
Neural age	77.2	±	12.8	70.1	84.2	67.5	±	13.2	62.0	73.1	0.035	71.2	±	13.9	66.7	75.7
Vascular age	64.1	±	7.3	60.1	68.2	67.5	±	9.4	63.6	71.5	0.251	66.2	±	8.8	63.4	69.1
AF	2.57	±	0.40	2.35	2.79	2.57	±	0.36	2.42	2.72	0.995	2.57	±	0.38	2.45	2.69
ΔMuscle age	-19.3	±	2.4	-20.6	-18.0	-18.2	±	3.4	-19.6	-16.8	0.915	-18.6	±	3.1	-19.6	-17.6
ΔBone age	-7.5	±	13.2	-14.8	-0.2	-7.1	±	8.0	-10.5	-3.7	0.063	-7.2	±	10.3	-10.6	-3.9
ΔHormone age	-8.0	±	8.6	-12.8	-3.2	-2.4	±	8.6	-6.0	1.2	0.050	-4.6	±	9.0	-7.5	-1.6
ΔNeural age	-1.0	±	13.6	-8.5	6.6	-9.7	±	12.2	-14.9	-4.6	0.140	-6.4	±	13.5	-10.7	-2.0
ΔVascular age	-14.0	±	9.2	-19.1	-8.9	-9.7	±	7.9	-13.0	-6.4	0.995	-11.4	±	8.7	-14.2	-8.5

Δ Functional age = Functional age – Chronological age. AF, auto fluorescence in skin; SD, standard deviation; CI, confidence interval.

Table 2. Difference in functional age and AF between medication and non-medication: all drugs.

	Medication's (n = 34)			Non-medication's (n = 5)			
	mean ± SD	95% CI LowerUpper		mean ± SD	95% CI LowerUpper		p value
Age	77.2 ± 5.3	75.4	79.1	80.0 ± 5.8	72.8	87.2	0.289
Muscle age	58.9 ± 3.4	57.7	60.1	59.6 ± 2.9	56.0	63.2	0.653
Bone age	70.6 ± 12.4	66.3	75.0	68.3 ± 7.2	59.4	77.2	0.684
Hormone age	73.3 ± 10.1	69.8	76.8	71.3 ± 8.8	60.4	82.2	0.682
Neural age	71.9 ± 14.1	67.0	76.8	66.9 ± 14.2	49.2	84.5	0.463
Vascular age	67.1 ± 9.2	63.9	70.3	60.2 ± 1.8	58.0	62.4	0.107
AF	2.55 ± 0.37	2.42	2.68	2.73 ± 0.45	2.17	3.30	0.313
ΔMuscle age	-18.4 ± 3.1	-19.4	-17.3	-20.4 ± 3.0	-24.1	-16.7	0.173
ΔBone age	-6.6 ± 10.4	-10.2	-3.0	-11.7 ± 10.7	-25.0	1.6	0.314
ΔHormone age	-4.0 ± 9.0	-7.1	-0.8	-8.7 ± 10.0	-21.1	3.8	0.286
ΔNeural age	-5.4 ± 13.6	-10.1	-0.6	-13.1 ± 13.2	-29.5	3.2	0.238
ΔVascular age	-10.1 ± 8.6	-13.1	-7.1	-19.8 ± 4.1	-24.9	-14.7	0.019

Δ Functional age = Functional age – Chronological age. Statistical analysis by Student's t test. AF, auto fluorescence in skin; SD, standard deviation; CI, confidence interval.

Table 3. Difference in functional age and AF between medication and non-medication: anti-hypertensive.

	Medication's (n = 21)			Non-medication's (n = 18)			
	mean ± SD	95% CI Lower Upper		mean ± SD	95% CI Lower Upper		p value
Age	77.5 ± 5.8	74.8	80.1	77.7 ± 5.0	75.2	80.2	0.889
Muscle age	58.6 ± 3.0	57.2	59.9	59.4 ± 3.7	57.6	61.3	0.438
Bone age	68.2 ± 12.5	62.6	73.9	72.8 ± 10.8	67.4	78.2	0.235
Hormone age	71.0 ± 9.8	66.5	75.5	75.4 ± 9.6	70.6	80.2	0.169
Neural age	72.9 ± 12.4	67.3	78.5	69.3 ± 15.9	61.4	77.2	0.434
Vascular age	65.0 ± 9.9	60.5	69.5	67.7 ± 7.7	63.9	71.5	0.359
AF	2.60 ± 0.45	2.39	2.80	2.54 ± 0.30	2.39	2.69	0.636
ΔMuscle age	-18.9 ± 2.9	-20.2	-17.6	-18.3 ± 3.4	-20.0	-16.6	0.557
ΔBone age	-9.2 ± 10.1	-13.8	-4.6	-4.9 ± 10.6	-10.2	0.3	0.204
ΔHormone age	-6.5 ± 7.8	-10.0	-2.9	-2.3 ± 10.3	-7.5	2.8	0.163
ΔNeural age	-4.6 ± 14.1	-11.0	1.8	-8.4 ± 13.2	-15.0	-1.9	0.389
ΔVascular age	-12.5 ± 9.2	-16.7	-8.3	-10.1 ± 8.3	-14.2	-5.9	0.399

Δ Functional age = Functional age – Chronological age. Statistical analysis by Student's t test. AF, auto fluorescence in skin; SD, standard deviation; CI, confidence interval.

Table 4. Difference in functional age and AF between medication's and non-medication's: anti-osteoporosis.

	Medication's (n = 10)			Non-medication's (n = 29)			
	mean $\pm$ SD	95% CI Lower Upper		mean $\pm$ SD	95% CI Lower Upper		p value
Age	78.5 $\pm$ 3.3	76.2	80.8	77.3 $\pm$ 5.9	75.0	79.5	0.542
Muscle age	60.0 $\pm$ 3.1	57.8	62.2	58.6 $\pm$ 3.4	57.3	59.9	0.273
Bone age	73.3 $\pm$ 6.8	68.4	78.1	69.3 $\pm$ 13.0	64.4	74.3	0.373
Hormone age	73.4 $\pm$ 9.0	66.9	79.8	72.9 $\pm$ 10.3	69.0	76.8	0.902
Neural age	64.1 $\pm$ 10.4	56.7	71.5	73.7 $\pm$ 14.4	68.2	79.2	0.034
Vascular age	70.0 $\pm$ 9.8	63.0	77.0	64.9 $\pm$ 8.4	61.7	68.1	0.123
AF	2.61 $\pm$ 0.34	2.37	2.85	2.56 $\pm$ 0.40	2.40	2.71	0.721
Δ Muscle age	-18.5 $\pm$ 3.6	-21.1	-15.9	-18.7 $\pm$ 3.0	-19.8	-17.5	0.911
Δ Bone age	-5.3 $\pm$ 7.5	-10.6	0.1	-7.9 $\pm$ 11.3	-12.2	-3.6	0.406
Δ Hormone age	-5.1 $\pm$ 7.7	-10.7	0.4	-4.4 $\pm$ 9.7	-8.1	-0.7	0.822
Δ Neural age	-14.4 $\pm$ 10.5	-21.9	-6.9	-3.6 $\pm$ 13.6	-8.8	1.6	0.002
Δ Vascular age	-8.5 $\pm$ 10.3	-15.9	-1.1	-12.3 $\pm$ 8.2	-15.5	-9.2	0.238

Δ Functional age = Functional age – Chronological age. Statistical analysis by Student's t test. AF, auto fluorescence in skin; SD, standard deviation; CI, confidence interval.

なかった。男女計で神経年齢・ Δ 神経年齢に有意差が生じた理由は、女性が男性に比べ神経年齢が若かったことに拠る。

高 LDL-C 血症治療薬服用の有無

高コレステロール血症治療薬については、服用者 11 名（男性 1 名、女性 10 名、 75.2 ± 5.4 歳）と非服用者 28 名（男性 14 名、女性 14 名、 78.5 ± 5.1 歳）の間に機能年齢の有意差は認められなかった（Table 5, Fig. 2）。 Δ 血管年齢は服用者の方が非服用者に比べて有意に高かった（ Δ 血管年齢：服用群 -6.3 ± 8.7 歳、非服用群 -13.4 ± 8.1 歳、 $p = 0.022$ ）。女性服用者（10 名）と女性非服用者（14 名）の比較では両者の機能年齢・ Δ 機能年齢に有意差はなかった。

高 LDL-C 血症治療薬が Δ 血管年齢に及ぼす影響について詳しく調べるため、血液性化学検査の比較を行った（Table 6）。服用者 11 名のグルカゴン値は非服用者 28 名に比べて有意に高かった（グルカゴン：服用群 136.2 ± 27.3 pg/mL、非服用群 115.0 ± 21.0 pg/mL、 $p = 0.013$ ）。降圧剤、骨粗鬆症治療薬については、血液性化学検査の項目に服薬の有無による差は認められなかった。

グルカゴンと他の血液性化学検査指標との間の相関解析の結果、グルカゴンと IGF-I との間に有意な相関性が認められた（ $r = 0.733$, $p = 0.010$ ）。

考察

有隣研究の歴史

本研究は 2008 年 12 月より開始された歩数計と印刷物を用いた動機付けの介入を行った運動プログラムの参加者

（途中参加者を含む）を対象としている。これまで当運動プログラム参加者を対象に、歩数計を用いた運動プログラムの提供⁴⁾や歩行プログラムが身体に及ぼす影響に関する 2.5 年間のコホート調査⁵⁾を行い、中高齢者における身体活動の大切さを明らかにしてきた。歩数と活動量を用いて当研究室が行った先行研究⁶⁾によると、本プログラムに参加する高齢者は厚生労働省の定める身体活動基準に近い生活を送っている。自立高齢者では神経年齢が要支援者や要介護を受けている高齢者と比べ有意に若いという結果が示されており、介護の要らない高齢者となるためには、神経機能を健康に保ち心身ともに高い水準で生活を送ることが重要と考えられている。

高齢者における薬の服用について

日本老年医学会が示す「高齢者に対する適切な医療提供の指針」によると、高齢者の薬物有害事象の原因は多剤と加齢変化に基づく薬物感受性の増大が二大要因であるという¹²⁾。多くの診療ガイドラインが若年者に対するものである現在、高齢者に対する医療提供は医療従事者にとって難しいものとなっている。

今回の研究対象者の平均薬剤服用数は 3.6 剤であったが、5 人に 1 人以上に副作用が急上昇する¹²⁾と言われていた 5 剤以上の処方を受けていた。それにもかかわらず本研究対象者の機能年齢が実年齢よりはるかに若く、血液検査でも異常値が認められなかった。この理由として、対象者が本プログラムに積極的に参加し、健康を意識したことで高齢者の身体活動基準をはるかに上回ったからではないかと考えられる。

服薬者は非服薬者と比べてもいずれの機能年齢にも有意差は認められず、薬物療法の治療効果は概ね現れていたも

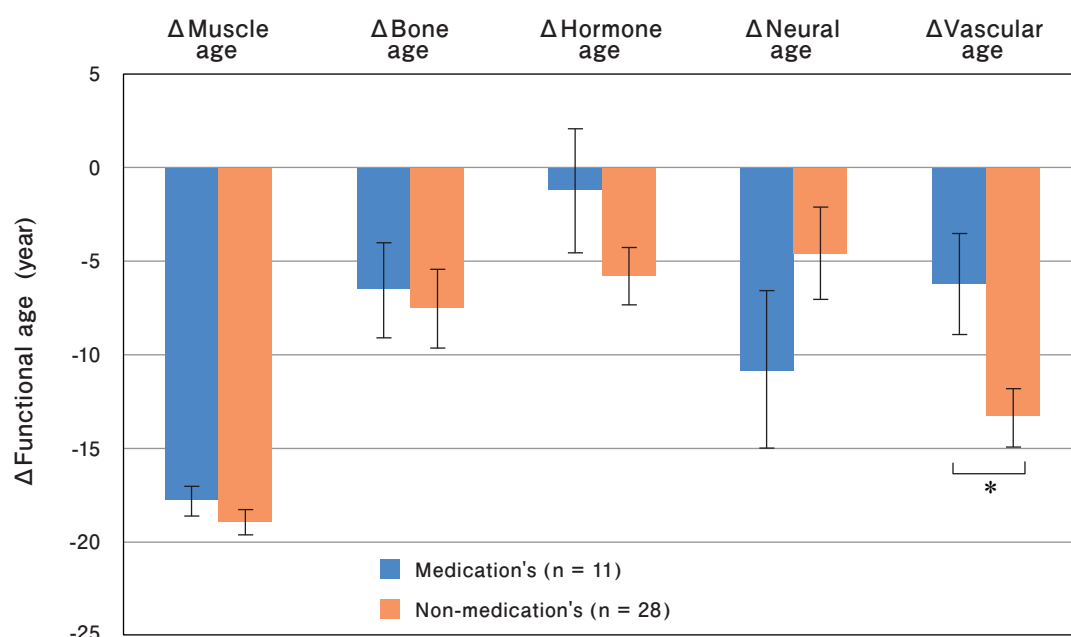


Fig. 2. Difference in Δ functional age between medication and non-medication: anti-hyperlipidemia.

Data are expressed as mean $\pm$ SEM. * $p < 0.05$ by Student's t test. Δ Functional age = Functional age - Chronological age; SEM, standard error mean.

Table 5. Difference in functional age and AF between medication and non-medication: anti-hyperlipidemia.

	Medication's (n = 11)			Non-medication's (n = 28)			
	mean $\pm$ SD	95% CI Lower Upper		mean $\pm$ SD	95% CI Lower Upper		p value
Age	75.2 $\pm$ 5.4	71.5	78.8	78.5 $\pm$ 5.1	76.5	80.5	0.079
Muscle age	57.4 $\pm$ 2.9	55.5	59.3	59.6 $\pm$ 3.3	58.3	60.9	0.063
Bone age	68.7 $\pm$ 10.2	61.8	75.6	71.0 $\pm$ 12.5	66.2	75.8	0.588
Hormone age	73.9 $\pm$ 9.9	67.3	80.6	72.7 $\pm$ 10.0	68.8	76.5	0.727
Neural age	64.3 $\pm$ 11.8	56.4	72.2	73.9 $\pm$ 14.1	68.5	79.4	0.053
Vascular age	68.9 $\pm$ 11.7	61.0	76.8	65.2 $\pm$ 7.6	62.2	68.1	0.245
AF	2.57 $\pm$ 0.39	2.30	2.83	2.57 $\pm$ 0.39	2.42	2.72	0.960
Δ Muscle age	-17.8 $\pm$ 2.6	-19.6	-16.0	-19.0 $\pm$ 3.2	-20.2	-17.7	0.297
Δ Bone age	-6.5 $\pm$ 8.5	-12.2	-0.8	-7.5 $\pm$ 11.3	-11.9	-3.2	0.783
Δ Hormone age	-1.3 $\pm$ 11.1	-8.7	6.2	-5.9 $\pm$ 8.1	-9.0	-2.7	0.161
Δ Neural age	-10.8 $\pm$ 13.9	-20.2	-1.5	-4.6 $\pm$ 13.3	-9.8	0.6	0.202
Δ Vascular age	-6.3 $\pm$ 8.7	-12.1	-0.4	-13.4 $\pm$ 8.1	-16.5	-10.2	0.022

Δ Functional age = Functional age – Chronological age. Statistical analysis by Student's t test. AF, auto fluorescence in skin; SD, standard deviation; CI, confidence interval.

Table 6. Difference in glycativ stress-related index between medication and non-medication: anti-hyperlipidemia.

	Medication's (n = 11)			Non-medication's (n = 28)			
	mean ± SD	95% CI		mean ± SD	95% CI		p value
		Lower	Upper		Lower	Upper	
TC (mg/dL)	231.3 ± 25.9	213.9	248.7	213.6 ± 36.5	199.4	227.7	0.151
TG (mg/dL)	140.5 ± 99.2	73.9	207.2	97.3 ± 35.0	83.7	110.8	0.185
HDL-C (mg/dL)	70.6 ± 20.1	57.1	84.2	64.1 ± 19.8	56.4	71.8	0.360
LDL-C (mg/dL)	127.2 ± 21.1	113.0	141.4	124.2 ± 28.6	113.1	135.3	0.758
DHEA-s (μg/dL)	65.1 ± 40.3	38.0	92.1	87.4 ± 62.8	63.0	111.7	0.284
Cortisol (μg/dL)	10.3 ± 3.4	8.0	12.5	10.9 ± 3.2	9.6	12.1	0.617
IRI (μU/mL)	5.01 ± 1.49	4.01	6.01	4.74 ± 2.03	3.95	5.52	0.688
FPG (mg/dL)	96.1 ± 12.6	87.6	104.6	95.8 ± 22.8	87.0	104.7	0.971
HbA1c [NGSP] (%)	5.95 ± 0.48	5.62	6.27	6.17 ± 0.80	5.86	6.48	0.394
IGF-I (ng/mL)	85.5 ± 23.8	69.4	101.5	88.4 ± 32.1	76.0	100.9	0.783
Glucagon (pg/mL)	136.2 ± 27.3	117.8	154.5	115.0 ± 21.0	106.9	123.2	0.013
Pentosidine (μg/mL)	40.6 ± 14.5	30.8	50.4	46.0 ± 12.3	41.3	50.8	0.245

Statistical analysis by Student's t test. TC, total cholesterol; TG, triglyceride; HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein-cholesterol; DHEA-s, dehydroepiandrosterone-sulfate; IRI, immune reactive insulin; FPG, fasting plasma glucose; IGF-I, insulin-like growth factor-I; NGSP, National Glycohemoglobin Standardization Program; SD, standard deviation; CI, confidence interval.

のと解釈できる。薬効別にみると、骨粗鬆症薬服用者は非服用者に比べ骨年齢に有意差はなく、骨粗鬆症についても治療効果が現れている。高血圧は動脈硬化の危険因子であるが、降圧剤服用者と非服用者と比較しても血管年齢に有意差は認められず、降圧剤治療はある程度目的を果たしていると言える。

高LDL-C血症治療薬と血管年齢・糖尿病について

高LDL-C血症治療薬服用者11名を非服用者と比較すると、糖脂質代謝指標（FPG, HbA1c, TC, LDL-C, HDL-C, TG）および糖化ストレス指標（皮膚AGEs蛍光）に差はなかった。これは高LDL-C血症治療薬の効果が非服用者のレベルまで十分コントロールされていることを意味する。しかし、服薬者では非服用者に比べΔ血管年齢が有意に高いという結果が得られた。これについては次のように推察した。高LDL-C血症は動脈硬化の主要危険因子であり、高LDL-C血症者ではLDL-C正常者に比べて動脈硬化が進展していると予想される。高LDL-C血症治療薬服用により血清脂質指標は非服用者と同等レベルまで改善し、血管年齢は非服用者に近づいたであろうが、血管年齢にはまだ有意差が残ったという解釈が妥当であろう。

高LDL-C血症治療薬服用者のうち4名がアトルバスタチン（リピトール、ファイザー、米国）、2名がロバスタチン（クレストール、アストラゼネカ、英国）、1名がプラバスタチンナトリウム（メバロチン、第一三共、東京都中央区）を服用、4名が種類不明であった。

服用していた3種の薬剤はスタチン系ヒドロキシメチルグルタリル CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA: HMG-CoA) 還元酵素阻害薬である。これは肝臓でコレステロールの生成に必要な酵素を阻害することで血中コレステロール値を低下させる作用を持つ。近年、スタチンが糖尿病発症リスクを上昇させるという研究結果が出されている¹³⁻¹⁶。先行研究によると、スタチンの服用は2型糖尿病発症リスクを上昇させるだけでなく、インスリン感受性と分泌量の双方に悪影響を与えることも明らかとなっている。インスリンは末梢組織で脂肪の分解を司るため、インスリン量減少は中性脂肪・コレステロール値の増加に大きく影響する¹⁷。

2型糖尿病も脂質異常症もいずれも生活習慣病であるため、内服加療に依存して生活習慣の改善がおろそかになると、生活習慣病の進展は避けられない。高LDL-C血症患者においてもスタチン服用によりLDL-C値が改善してもそれで安心するのではなく、引き続き身体活動量の維持に励むべきであろう。

高LDL-C血症治療薬とグルカゴンについて

高LDL-C血症治療薬服用者11名が非服用者の糖脂質代謝指標を比較した結果、服用者のグルカゴン値が有意に高いという結果が得られた。このような報告はこれまでにない。

グルカゴンは膵ランゲルハンス島のα細胞から分泌さ

れ、血糖を下げるインスリンと共に血糖値を調節する作用を持つ血糖上昇作用ホルモンである^{18,19}。糖尿病の成因として、インスリン分泌不全とともにグルカゴン分泌の過剰の重要性も指摘されている¹⁹。

肝臓における糖新生にはインスリンとグルカゴンが関与し、これに対しスタチン系薬剤が影響するとの報告がある²⁰。スタチンがHMG-CoA還元酵素活性を阻害薬し、肝臓におけるコレステロール生成を阻害した結果、体内でHMG-CoA還元酵素が蓄積し、インスリン分泌が増加する。インスリン分泌亢進は低血糖状態をきたすため、低血糖の是正のためにグルカゴン分泌が増加すると言われている。HMG-CoA還元酵素の蓄積によりインスリン分泌増加が生じる機序は不明である。

スタチン系薬剤が糖代謝に対して影響を及ぼす影響については、メタ解析でも確認されており、その影響は小さいと結論づけられている²¹。スタチンが糖代謝に及ぼす機序については、仮説の段階であるが、①GLUT4 (glucose transporter type 4) の発現抑制、②膵β細胞からのインスリン分泌抑制が想定されている^{22,23}。スタチンの種類によっても糖代謝への影響は異なり、pitavastatinと生活習慣の改善の組み合わせにより、耐糖能異常患者における糖尿病発症の遅延あるいは予防効果が確認されている(J-PREDICT)²⁴。J-PREDICTの結果が優れている理由として生活習慣の改善をしっかりと遂行していることが挙げられる。

グルカゴンと糖尿病について

2型糖尿病の原因については、インスリン感受性+分泌量低下であるという「insulin-centric」の考え方から、インスリン欠乏+グルカゴン過剰であるという「bi-hormonal theory」へと変化しつつある^{25,26}。実際に、糖尿病新治療薬であるインクレチン関連薬の普及により、糖尿病とグルカゴンに関する研究数は増えており、グルカゴン分泌亢進の重要性が再認識されている^{18,19}。

インクレチン製剤は2009年頃から普及し、現在も注目されている糖尿病新治療薬である。インクレチンは、膵臓に作用しインスリン分泌を促進するホルモンであるグルカゴン様ペプチド-1 (glucagon-like peptide-1: GLP-1) とグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド (glucose-dependent insulintropic polypeptide: GIP) を指し、インクレチン製剤にはdipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬とGLP-1受容体作動薬の2種がある。DPP-4阻害薬は経口薬であり、インクレチンを分解するDPP-4を阻害する。これによりインクレチン作用時間を延長しインスリン分泌を促進する働きをもつ。一方、GLP-1受容体作動薬は注射剤で、GLP-1の構造を変化させることでインスリン分泌を促進させる機序を有し、DPP-4阻害薬よりやや強い作用をもつ。いずれのインクレチン製剤も高血糖値時のみ作用するため、インスリン製剤の懸念のひとつである低血糖になりにくいという利点がある²⁷⁻³⁰。GLP-1やインクレチン製剤は糖尿病患者ではグルカゴン分泌抑制効

果を有し^{31, 32)}、インスリン製剤との大きな違いとなっている³³⁾。

本研究の糖尿病治療薬服用者は5名であり、そのうち2名がDPP-4阻害薬を服用していた。解析の結果、糖尿病治療薬の種類によって機能年齢の相違や血糖値・インスリン・グルカゴン値に有意差は認められなかった。今回の解析では対象者数が少なく、個人差が認められる範囲である。そのため、今回の研究ではインクレチン製剤がグルカゴン値抑制効果を持つかどうかは明らかにしえなかった。また、グルカゴン測定精度および再現性については解決すべき点が残されているのが現状であるため、今後の測定方法の確立が望まれる。

結語

我々が主催する健康増進プログラム参加者のうち解析可能であった39名(服薬者34名、非服薬者5名)について服薬状況と機能年齢との関連について解析した。対象者は身体活動量の多い集団であったため、身体の機能年齢は実年齢より保たれていた。服薬者が非服薬者に比べ機能年齢の老化を認めた項目は血管年齢で、特に高LDL-C血症治

療薬服薬者にその傾向が見られた。高LDL-C血症者は動脈硬化危険因子を有するため血管年齢が高くなると予想されるが、服薬加療により血管年齢が改善されたとしても、非服用者のレベルに至っていないと解釈できる。また、高LDL-C血症治療薬服薬者では非服用者に比べ血中グルカゴン値が高い傾向がみられた。将来の糖尿病発症を予防するためには健康増進プログラムを継続し、身体活動量の維持を促す予定である。

謝辞

本研究は総合科学技術・イノベーション会議のSIP(戦略的イノベーション創造プログラム 研究課題番号14533567)「次世代農林水産産業創造技術」(農研機構生研センター委託研究)によって実施された。

利益相反申告

本研究を遂行するにあたり利益相反に該当する事項はない。

参考文献

- 1) 総務省. 特集「スマートICT」の戦略的活用でいかに日本に元気と成長をもたらすか. 第3節 超高齢社会におけるICT活用の在り方. 1. 超高齢社会の現状. 平成25年版 情報通信白書. 2013.
<http://www.soumu.go.jp/johotsusintokei/whitepaper/ja/h25/html/nc123110.html><http://www.soumu.go.jp/johotsusintokei/whitepaper/ja/h25/html/nc123110.html> (in Japanese)
- 2) 厚生労働省. 運動基準・運動指針の改定に関する検討会: 報告書. 2013年3月.
<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002xp1e-att/2r9852000002xpqt.pdf>
- 3) 石崎達郎. レセプト情報からみた高齢者医療. 日本老年医学会雑誌. 2016; 53: 4-9
- 4) Miyazaki R, Ishii K, Ichikawa H, et al. Community medicine and anti-aging: Effects of combining a long-term pedometer-based physical activity program with anti-aging medical checkups on health and anti-aging medical indicators in community-dwelling older adults (Yurin Study 1). *Anti-Aging Med.* 2010; 7: 143-152.
- 5) Miyazaki R, Ayabe M, Ishii K, et al. Longitudinal association between the daily step count and the functional age in older adults participating in a 2.5-year pedometer-based walking program: The Yurin Study. *Anti-Aging Med.* 2013; 10: 60-69.
- 6) Kawamoto T, Takabe W, Ogura M, et al. Effect of continuous walking exercise program on the glycativ stress marker in the elderly. *Glycative Stress Res.* 2017; 4: 144-157.
- 7) Yonei Y, Takabe W. Aging assessment by Anti-Aging Medical Checkup. *Health Evaluation and Promotion.* 2015; 42: 459-464.
- 8) Yonei Y, Takabe W, Yagi M. What does the Anti-Aging Medical Checkup show? : Data presentation. *Health Evaluation and Promotion.* 2017; 44: 600-605.
- 9) Nomoto K, Yagi M, Arita S, et al. A survey of fluorescence derived from advanced glycation end products in the skin of Japanese: Differences with age and measurement location. *Anti-Aging Med.* 2012; 9: 119-124.
- 10) Nomoto K, Yagi M, Takabe W, et al. Survey of fluorescence wavelength range reflecting human tissue aging. *Glycative Stress Res.* 2015; 2: 114-120.
- 11) Roorda MM. Therapeutic interventions against accumulation of advanced glycation end products (AGEs). *Glycative Stress Res.* 2017; 4: 132-143.
- 12) 日本老年医学会: 厚生労働科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業)「高齢者に対する適切な医療提供に関する研究」研究班. 高齢者に対する適切な医療提供の指針. 日本老年医学会雑誌. 2014; 51: 89-96.
- 13) Nakata M, Nagasaka S, Kusaka I, et al. Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC2A4): Implications in glycaemic control. *Diabetologia.* 2006; 49: 1881-1892.
- 14) Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: A collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet.* 2010; 375: 735-742.
- 15) Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident

- diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: A meta-analysis. *JAMA*. 2011; 305: 2556-2564.
- 16) 畠平春奈, 松井利亘, 加藤大和, 他. 有害事象自発報告データベースに基づくスタチン系薬剤による耐糖能異常新規発症リスクに関する研究. *医療薬学*. 2016; 42: 98-106.
 - 17) Cederberg H, Stančáková A, Yaluri N, et al. Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: A 6 year follow-up study of the METSIM cohort. *Diabetologia*. 2015; 58: 1109-1117.
 - 18) 河盛 段, 金藤秀明, 下村伊一郎. グルカゴン分泌の分子機構: Paracrine regulation. *糖尿病*. 2012; 55: 841-844.
 - 19) 石原寿光. グルカゴンルネッサンス. *日内会誌*. 2013; 102: 3237-3243.
 - 20) 根来秀行, Vijay Y. 明快バイオケミストリー. NTS, Tokyo, 2012.
 - 21) Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: A collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010; 375: 735-742.
 - 22) Yada T, Nakata M, Shiraishi T, et al. Inhibition by simvastatin, but not pravastatin, of glucose-induced cytosolic Ca^{2+} signalling and insulin secretion due to blockade of L-type Ca^{2+} channels in rat islet beta-cells. *Br J Pharmacol*. 1999; 126: 1205-1213.
 - 23) Nakata M, Nagasaka S, Kusaka I, et al. Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC2A4): Implications in glycaemic control. *Diabetologia*. 2006; 49: 1881-1892.
 - 24) Odawara M, Yamazaki T, Kishimoto J, et al; The J-Predict Study Investigators. Pitavastatin for the delay or prevention of diabetes development in individuals with impaired glucose tolerance. The 73th meeting of American Diabetes Association (ADA), Jun 21-25, 2013, Chicago, IL, USA. (abstract)
 - 25) Unger RH, Orci L. The essential role of glucagon in the pathogenesis of diabetes mellitus. *Lancet*. 1975; 1: 14-16.
 - 26) Khardori R. Changing paradigms in type 2 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013; 17(Suppl 1): S68-71.
 - 27) 山田祐一郎. 高齢者糖尿病におけるインクレチン製剤の意義. *日本老年医学会雑誌*. 2012; 49: 1-7.
 - 28) 福井道明. 【コモンディジーズの診療・最近の話題】インクレチン製剤への期待. *京都府立医科大学雑誌*. 2013; 122: 531-539.
 - 29) 神谷英紀, 中村二郎. 【インクレチン製剤と心血管代謝病】インクレチンの神経保護作用. *血管医学*. 2014; 15: 399-405.
 - 30) 荒木 厚. 【インクレチン薬による糖尿病治療の革新—基礎と臨床の架け橋—】臨床: 超高齢者社会におけるインクレチン製剤の意義. *最新医学*. 2016; 71: 97-102.
 - 31) Gutniak M, Orskov C, Holst JJ, et al. Antidiabetogenic effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide in normal subjects and patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1992; 326: 1316-1322.
 - 32) Hare KJ, Vilsbøll T, Asmar M, et al. The glucagonostatic and insulinotropic effects of glucagon-like peptide 1 contribute equally to its glucose-lowering action. *Diabetes*. 2010; 59: 1765-1770.
 - 33) Foley JE, Ligueros-Saylan M, He YL, et al. Effect of vildagliptin on glucagon concentration during meals in patients with type 1 diabetes. *Horm Metab Res*. 2008; 40: 727-730.