

高齢者糖尿病患者の認知機能と脳萎縮に関する研究

梅垣宏行（名古屋大学大学院医学研究科老年医学 医員）

研究要旨

高齢糖尿病患者を管理していくうえで、認知機能の異常の有無は非常に大切な情報である。従って、今回我々は、高齢糖尿病患者の認知機能と脳の萎縮について検討した。その結果、高齢糖尿病患者では、非糖尿病高齢者と比べ、認知機能検査では明かな違いを指摘できなかったが、脳 CT 検査では、脳の一部に萎縮を認めた。

A. 研究目的

糖尿病患者の認知機能や中枢神経の異常については、これまで、多くの報告がなされてきた。結果については一致をみるに至っていないが、高齢糖尿病患者については、非糖尿病患者と比べの認知機能に軽度の低下を認めるとする報告が多い。しかしながら、これまで我が国における報告は少ない。糖尿病は生涯にわたり、内服、自己注射、食事療法、運動療法など様々な治療的介入がなされるため、主治医の指示が患者に確実に伝わり、実行される必要がある。そのため、高齢糖尿病患者を管理していくうえで、認知機能の異常の有無は非常に大切な情報である。従って、今回我々は、高齢糖尿病患者の認知機能と脳の萎縮について検討することとした。

B. 研究方法

1) 対象

対象者は名古屋大学医学部附属病院・市中病院の外来患者のうち 65 才以上の糖尿病患者 17 名と糖尿病以外の疾患がある 65 才以上の患者（以下 CR 群と略す）21 名（男性 5 名、女性 16 名）である。糖尿病患者の治療法の内訳は薬物治療（内服薬もしくは

はインスリン自己注射）を受けている者（以下 DM 薬物群と略す）9 名（男性 2 名、女性 7 名）、薬物治療を受けていない者（以下 DM 非薬物群と略す）8 名（男性 4 名、女性 4 名）であった。全ての患者において脳血管障害、痴呆その他の認知機能に影響を及ぼすような疾患を持つ者は除外した。

2) 検査内容

認知機能検査（以下 Cog-T と略す）：Strachan の 6 つのカテゴリーに基づき各カテゴリーの妥当性や検査時間など患者の負担を吟味した結果、以下の 5 つの検査を選定し実施した；WAIS-R（ウェクスラー成人用知能検査、以下 WR と略す）数唱（注意力・集中力）、STROOP TEST（前頭葉機能、以下 ST と略す）、ADAS 単語再生（直後・遅延、言語的記憶力、以下 AD と略す）、WR 符号（動作性 IQ）、MMSE。

CT：東芝社全身用 X 線 CT 装置 Asteion を用い、外眼角耳孔線に平行な断面をトルコ鞍下位レベルでは 5 mm 間隔で、その上位では 10 mm 間隔で撮影した。

3) 検査の実施時期

認知機能検査は 1999 年 7 月～1999 年 9 月、2000 年 1 月～3 月の 2 期にわけ、約 6 ヶ月の間隔をおいて 2 回実施した。検査は

すべて午前中の外来受診後に行い、検査時に低血糖状態でないことを主治医が確認した。同時期にHbA1cの測定、DM罹病歴の聴取、合併症や関連疾患の有無などの診断も行った。頭部CT画像は第2回目の認知機能検査の時期に測定した。

4) 分析方法

Cog-Tの結果は各検査の基準に基づいて採点し算出した数値を、SPSS 10.0J for Windowsを用いて分析した。

CTについては以下の9点をCTフィルム上で測定し、それぞれ原寸に換算した；A) 側脳室前角最大幅、B) A)と同じ断面の頭蓋内板間最大距離、C) 側脳室のcentral part (cella media)の最小幅、D) C)と同じレベルの頭蓋内板間最大距離、さらに第三脳室の最大幅、左右それぞれの側脳室下角の最大幅、島領域レベルの左右それぞれのシルビウス裂の最大幅。この計測をもとに以下の5つの指標を計算した；1) Evan's Ratio : $A/B \times 100(\%)$ 、2) Inverse Cella Media Index : $C/D \times 100(\%)$ 、3) 第三脳室最大幅、4) 左右それぞれの側脳室下角の最大幅、5) 島領域レベルの左右それぞれのシルビウス裂の最大幅。測定および診断は測定者間の誤差を防ぐため一人で施行され、測定時、患者の情報は全く知らされなかった。

(倫理面への配慮)

外来主治医が書面と口頭により検査の趣旨を説明し、これを承諾し協力を得られた者のみを本研究の対象とした。検査によって得られた情報は本人のみに説明され、外部には一切でることはなかった。

c. 研究結果

1) 各群の背景因子

各群の平均年齢はDM薬物群 70.78才 (SD4.12)、DM非薬物群 72.13才 (SD6.13)、CR群 73.79才 (SD6.79)、平均教育歴はDM薬物群 10.17年 (SD2.40)、DM非薬物群 9.71年 (SD1.70)、CR群 11.05年 (SD2.59) で有意差はなかった (それぞれ $P=0.462$ 、 $P=0.413$)。高血圧 (以下HTと略す)、高脂血症 (以下HLと略す)、虚血性心疾患 (以下IHDと略す) の有病率について χ^2 検定を行ったところ、IHD有病率がDM群において有意に高かった ($P=0.004$)。DM薬物群・DM非薬物群ごとの糖尿病性合併症有病率の χ^2 検定では、腎症有病率がDM薬物群において有意に高かった ($P=0.005$)。HbA1c値 (第1回目・第2回目)、DM罹病歴についてt検定を行ったところ、DM薬物群・DM非薬物群とに有意差はなかった。

2) Cog-T

Cog-Tの1回目と2回目の結果を群ごとに対応のあるt検定で検討したところ、DM薬物群ではAD遅延再生で ($P=0.045$)、DM非薬物群ではAD直後再生で ($P=0.024$)、CR群ではAD直後再生 ($P=0.001$)、AD遅延再生 ($P=0.003$)、WR符号 ($P=0.005$) で1回目より2回目のほうが高得点を示した。次に、第1回目得点、第2回目得点、第2回目得点-第1回目得点の3つの数値を用いて3群間での分散分析を行ったが、有意差のあるものはなかった。

3) CT

上記5つの数値についてDM薬物群、DM非薬物群、CR群の3群で分散分析を行ったところ、右側脳室下角の最大幅において3群間に有意差を認め ($P=0.035$)、Scheffe

の post hoc test では DM 薬物群の右側脳室下角の最大幅が、CR 群と比べ有意に大きかった（それぞれ $P=0.045$ ）。

D. 考察

DM 患者において HT、IHD の合併は認知機能を低下させると報告されている。今回の対象における HT、IHD の有病率も DM 群の方が CR 群より多く、IHD は有意に多かった。また、DM と神経障害については高血糖が末梢神経を障害するのと同様の機序で中枢神経にも影響を及ぼす可能性があると考えられるが、今回の検討では神経障害の合併率については有意差を認めなかった。しかしながら側脳室下角で開大の認められた DM 薬物群で腎症の合併が有意に多く、2 回の HbA1c 値の平均値が、有意差はなかったがいずれも DM 薬物群の方が高かったことから（1 回目 DM 薬物群 8.20%、DM 非薬物群 7.37%、 $P=0.123$ 、2 回目 DM 薬物群 7.90%、DM 非薬物群 7.18%、 $P=0.201$ ）DM 薬物群は血糖コントロールが不良であると考えられ、高血糖が脳の萎縮に影響を及ぼしている可能性は否定できない。今回は CT 画像による検討であり、認められた側脳室下角の拡大は CT 画像では検出できない微細なラクナ梗塞などの影響である可能性は否定できない。今後さらに症例数を増やし、MRI 画像の使用やラクナ梗塞の危険因子である高血圧などの合併疾患の影響の検討などを詳細にする必要がある。

また、DM と脳の萎縮、及び梗塞に関連があるとする報告がいくつかあるが視覚的判定により萎縮や梗塞の有無を決定しているものが多く、CT 画像上の数値として算出したものは少ない。Soininen らは高齢 DM

患者の頭部 CT 画像を計測して脳萎縮の程度を評価しており、DM 薬物治療群では非薬物治療群と CR に比べて右側脳室下角に有意な開大があるが認知機能検査では有意な差がないことを報告している。これは今回の我々の結果とほぼ一致するものである。我々はさらに 6 ヶ月の間隔で認知機能の再検査を行ったが、各群においては言語的記憶力（AD 単語再生）、注意力・集中力（WR 符号）などの下位検査で 6 ヶ月後での得点増加が見られたものの、3 群間での認知機能検査得点には有意な差は見られなかった。先行研究では血糖コントロールの改善によって、DM 群において 6 ヶ月間の間に ST 得点が有意に上昇した、DM 群が CR 群と比較して言語記憶力検査において有意な増加を示したというものがあるが、今回のように血糖コントロールに大きな変化がなかった場合には、6 ヶ月間という期間では認知機能での有意な変化は起こらないようである。

今回の検討では DM 薬物群で右側脳室下角の有意な開大を認めたが、これは海馬の萎縮を反映していると推測される。海馬は記憶に重要な働きをする部位であり、DM 薬物治療及び血糖コントロールの悪化が記憶面に対して何らかの影響を及ぼす可能性が示唆される。このため、DM 患者の認知機能のさらなる継続検査が必要と考えられる。

E. 結論

DM 薬物群・DM 非薬物群・CR 群の認知機能の 6 ヶ月間の経過を追ったところ、各検査項目の変化には違いが見られなかったが、CT 画像上では DM 薬物群において右側脳室下角に有意な開大が認められた。各群における特徴を明確にするため、今後さらに頭

部 CT 画像を経時的に計測し、認知機能検査とともに検討してゆくことが必要である。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

Umegaki H., Ikari H., Nakahata H., Yoshimura J., Endo H., Yamamoto T. and Iguchi A. Low plasma epinephrine in elderly female subjects of dementia of Alzheimer's type. Brain Res. 858 67-70, 2000

Ogawa O., **Umegaki H.**, Ishiwata K., Asai Y., Ikari H., Oda K., Toyama H., Ingram D.K., Roth G.S., Iguchi A. and Senda M. In vivo imaging of adenovirus-mediated over-expression of dopamine D2 receptors in rat striatum by positron emission tomography. Neuroreport, 11(4) 743-748, 2000

Umegaki H., Ikari H., Nakahata H., Endo H., Suzuki Y., Ogawa O., Nakamura A., Yamamoto T., Iguchi A. Plasma cortisol levels in elderly female subjects with Alzheimer's disease: a cross-sectional and longitudinal study. Brain Res., 881(2) 241-243, 2000.

Ogawa O., **Umegaki H.**, Sumi D., Hayashi T., Nakamura A., Thakur

N.K., Yoshimura J., Endo H., Iguchi A. Inhibitory effects of indomethacin and ibuprofen on beta-amyloid-stimulated inducible nitric oxide synthase expression and nitric oxide production in murine.

Eur. J. Pharmacol. 408 (2): 137-141, 2000.

Umegaki H., Tamaya N., Shinkai T., Iguchi A. The metabolism of plasma glucose and catecholamines in Alzheimer's disease.

Exp. Gerontol. 35 (9-10) 1373-1382, 2000.

葛谷雅文, 遠藤英俊, 梅垣宏行, 中尾誠, 丹羽隆, 熊谷隆浩ほか: 高齢者服薬コンプライアンスに影響を及ぼす諸因子に関する研究. 日老医誌 2000; 37:363-370

山本さやか, 梅垣宏行, 鈴木裕介, 神田茂, 中村了, 岩田充永, 葛谷雅文, 青木重孝, 井口昭久: 要介護認定と高齢者総合機能評価との関連についての検討 日老医誌 2000; 37:754-755

梅垣宏行: アルツハイマー型痴呆症における中枢末梢連関の変化 日老医誌 2000; 37:966-969

2. 学会発表

30th Annual Meeting of Society for Neuroscience, New Orleans La, 2000
Cortical dopamine D2 receptors and

the acute motor-stimulant response to cocaine.

C.E.Beyer, N.E. Goeders, S. Farooqui, G.S. Roth, D.K.Ingram, H.Ikari, H.Umegaki and J.D.Stekette

5TH International symposium on neurobiology and neuroendocrinology of aging, Bregenz, Austria, 2000, 6, The metabolism of plasma glucose and catecholamines in Alzheimer's disease

Akihisa Iguchi, Hiroyuki Umegaki, Norika Tamaya, Tadashi Shinkai,

老年医学会総会（仙台）2000年
梅垣宏行、葛谷雅文、井口昭久、遠藤英俊、中尾誠、丹羽隆、鍋島俊隆、熊谷隆浩、牛田洋一、下方浩史
高齢者服薬コンプライアンスに影響を及ぼす諸因子に関する研究

老年医学会総会（仙台）2000年
小川修、梅垣宏行、伊苅弘之、井口昭久、千田道雄
ラット線条体におけるアデノウイルスベクターによるドパミンD2受容体発現のPETによるin vivoでの画像化

老年医学会総会（仙台）2000年
中村了、梅垣宏行、井口昭久
名古屋大学医学部における東洋医学に関する意識調査

老年医学会総会（仙台）2000年
若手企画シンポジウム
シンポジスト、梅垣宏行
アルツハイマー型痴呆症における末梢中枢関連の変化

第11回老年医学会東海地方会 2000年
牛田知佳、服部文子、茂木七香、梅垣宏行、井口昭久
糖尿病による認知機能及び脳萎縮への影響について

第11回老年医学会東海地方会 2000年
山本さやか、梅垣宏行、鈴木裕介、神田茂、中村了、岩田充永、葛谷雅文、青木重孝、井口昭久
要介護認定と高齢者総合機能評価との関連についての検討

H. 知的財産権の出願、登録状況なし。

高齢者糖尿病の血糖コントロールと高次脳機能に関する研究

—症例研究と包括的評価法の検討—

分担研究者 三浦久幸 国立療養所中部病院・長寿医療研究センター 内科

研究要旨

高齢者糖尿病における認知機能障害は自立障害の要因の一つとして重要である。Rotterdam study など過去の縦断研究により高齢者糖尿病患者は非糖尿病患者より認知機能低下をきたす症例が多いことが報告されている。今回、薬物療法を用いた血糖コントロールを行う過程で、認知機能低下や痴呆をきたした症例に対し、脳画像診断等により、この原因検索を行った。低血糖発作や著明な高血糖状態は変性性痴呆疾患や脳血管障害、脳白質障害(lueko-araiosis)など脳内に器質的障害およびその兆候のある患者では認知機能低下の増悪因子として働く可能性があることが明らかとなった。

A.研究目的

Miles と Root が1922年に糖尿病患者では記銘力、暗算、精神運動活動が低下しているという報告をして以来、糖尿病と認知機能障害に関する研究が続けられてきた。未だに一定した見解は得られているわけではないが、最近の Rotterdam study 等のいくつかの縦断研究により、糖尿病患者では脳血管性痴呆のみでなく、アルツハイマー型痴呆などの変性性痴呆疾患の発症が多いことが確認され、糖尿病がいわゆる‘痴呆疾患のリスクファクター’である可能性が高くなった。しかしながら、血糖コントロールの変化が認知機能に与える影響の詳細は明らかではない。今回、認知機能障害を主症状に来院した高齢糖尿病患者の病態把握を目的に脳機能及び画像評価を行った。さらに、痴呆合併糖尿病患者の管理上の問題につき考察を行った。

B. 研究方法

H11年10月以降現在まで物忘れや痴呆症状を主症状に国立療養所中部病院に入院した高齢糖尿病患者4名を対象に、ADL, 手段的 ADL, 認知機能検査 (MMSE: Minimental State Examination)、Morale scale、家族構成、経済状態、介護状態等機能評価による高齢者総合評価を行った。認知機能検査は必要に応じ Arzhelmer's disease Assessment Scale(ADAS), SKT(Syndrome Kurz Test) 等他の認知機能検査を併用した。脳画像診断は CT, MRI さらに ^{123}I -IMP-ARG 定量法による脳 SPECT を行った。

(倫理面への配慮)

得られた成績に関しては、個々の実名、イニシャル等個人の特定が可能な状態での発表は行わない。今回の研究内容は精密検査・治療の一環としてのもので

あり、対象患者への不利益は生じない。

C. 研究結果(表 1~4)

認知機能障害を主訴に来院となった 4 名の患者の年齢、認知機能評価、脳画像診断を表(症例)1~4 に示した。いずれも 2 型糖尿病であった。受診時主たる精神症状は症例 1;性格変化、注意力低下、症例 2;記銘力障害、症例 3;譫妄(視覚的幻覚)、症例 4;見当識障害であった。表 1-3 の患者は経口血糖降下剤による低血糖のエピソードがあるいは、HbA1c5.0%以下の厳しい血糖コントロール状態であった。表 4 は初発糖尿病で、血糖値は高値で不良であった。脳画像診断上は表 1, 2 の患者はアルツハイマー型の変性性痴呆疾患と思われた。表 3, 4 の患者は Leuko-araiosis を特徴とする脳血管障害(脳白質障害)を伴っていた。4 名いずれも血糖のコントロールとともに、MMSE を含め入院後認知機能の改善を示したが、改善後も臨床上「痴呆」と診断されるレベルであった。4 名の患者の ADL は様々であったが、手段的 ADL はいずれも低下していた。血糖の異常に伴う認知機能低下は、患者の自立障害の一因ともなりうる状態であった。

D. 考察

1. 過去の縦断研究の文献的考察

2型糖尿病はこれまで、脳血管性痴呆のリスクファクターと考えられてきた。糖尿

病では大血管障害としての動脈硬化症の合併が多いためと考えられてきた、言い換えると糖尿病による認知機能障害は脳血管性障害に2次的なものが多いと考えられてきた。しかしながら、1999 年に発表された Rotterdam Study などいくつかの大規模縦断研究により、2型糖尿病患者では脳血管性痴呆のみでなくアルツハイマー型痴呆の発症も多いことが確認された。Rotterdam Study ではオランダのロッテルダム近郊にすむ55歳以上の6370人を対象に平均2.1年にわたり、追跡調査した結果、126の人が痴呆を発症し、うち89人がアルツハイマー型痴呆であった。糖尿病の痴呆全体に対する相対危険度は 1.9 で、アルツハイマー型痴呆にたいしても 1.9 と非糖尿病患者のほぼ2倍の危険度があることが判明した。ことにインスリン治療を受けている糖尿病患者では痴呆全体に対する相対危険度は 4.3 ときわめて高い値を示した。一方、国内の828人を対象とした縦断研究でも、糖尿病のアルツハイマー型痴呆に対する相対危険度は 2.2 と高い値を示しており、これらのデータは人種差に関わらず、糖尿病はアルツハイマー型痴呆等の脳の変性疾患に対するリスクファクターであることを示している。

2. 糖代謝異常、糖尿病が痴呆疾患を発症・増悪させる機序

糖尿病患者で痴呆性疾患がより多く発

症・増悪する機序は明らかではないが、これまで、血管性および非血管性において議論されている。

2-1. 血管起因説

従来、アルツハイマー型痴呆の成因そのものに脳血流の低下が関与しているという考え方がある。糖尿病の関与としては合併する細小・大血管障害が直接に痴呆の成因として関与している、という場合と、すでに痴呆疾患の準備段階にいる人を顕在化してしまう、いわゆる痴呆発症のきっかけとなる場合の双方が考えられている。Strachan らは動脈硬化症に加え、糖尿病そのものの代謝異常(高脂血症、高インスリン血症)や他の糖尿病性合併症、治療上生じる低血糖などが相互に干渉し合いながら認知機能低下をきたすとしている。さらに、Vanhansen らは、耐糖能低下(IGT)患者に対して多変量解析を用い、高インスリン血症とMMSEすなわち認知機能の低下に有意の相関を認め、高インスリン血症に基づく動脈硬化性病変の進行により、ラケーネ梗塞などをきたすことで認知機能の低下を生じる可能性を示した。

2-2. 血管以外の機序

Vanhansenらの報告は一方で、完全な糖尿病状態でなくとも、インスリン抵抗性があるだけでも認知機能に影響を与えうることを示しており、インスリン抵抗性や、

糖尿病にともなう持続的高血糖が痴呆性疾患の発症に関与するという可能性もある。人脳のインスリン受容体については存在が確認されているが、機能的な役割はこれまで判明していなかった。最近になり、Frölich らは孤発性アルツハイマー型痴呆患者の脳を調べ、インスリン受容体は増加しているが、チロシinkinase活性は低下していることを発見し、痴呆患者の脳内インスリン抵抗性が亢進している可能性があることを報告している。もし、糖尿病で末梢のみでなく、中枢のインスリン抵抗性の亢進も確認されれば、インスリン抵抗性そのものが痴呆疾患の発症に関与している可能性がでてくる。また、インスリン投与が人の認知機能に与える影響については、各研究の対象・方法により様々な結果が出ている。この多くは Rotterdam study に代表されるように慢性的インスリン投与に伴う悪影響についての報告であるが、最近、アルツハイマー型痴呆患者に対するグルコースクランプ下でのインスリン急性投与実験では、注意力等いくつかの認知機能を改善した、という報告がされた。血糖を維持した状態でのインスリン投与が痴呆疾患の治療として使えるかどうかは今のところ結論は出ていないが、今後、脳内インスリン抵抗性の変化およびインスリン受容体シグナルと脳機能の関係がさらに検討されるものと思われる。また、糖尿病にともなう慢性的高血糖が、痴呆疾患の成因

に關与するという報告もある。アルツハイマー型痴呆患者の脳では、advanced glycation end-products(AGE)の受容体が多く、細胞内酸化ストレスを増し、細胞のダメージをもたらすという報告もある。いずれにせよ、糖尿病と変性性痴呆疾患の關係解明には、今後の基礎・臨床研究が必要である。

3. 痴呆合併糖尿病患者の管理

血糖コントロールが高次脳機能に影響を与える一方、痴呆を来したことにより、記銘力低下に基づく摂食行動の変化や、栄養状態の変化が起こり、血糖コントロールに影響を及ぼしうる。また、記銘力の低下は服薬がきちんとできなくなるすなわち、服薬コンプライアンスに影響する。また、痴呆患者のみでなく高齢者全般に言えることであるが、経口血糖降下剤やインスリン注射に伴う低血糖に対する反応が鈍く、このことにより、低血糖がおこりやすく、また低血糖を起こしていても症状として訴えない場合が多い。頻回な低血糖は網膜症等の合併症の増悪因子であるとともに、前述のようにおそらくは痴呆疾患の発症・増悪因子であることから痴呆合併の人に関わらず高齢者では低血糖を来さない血糖コントロールが要求される。この一方で、独居の高齢者糖尿病患者では低血糖に対する恐怖感のためおもわず過食になるケースも認め、患者のおかれている社会的環境をも考

慮すべきである。

3-1. 痴呆合併糖尿病患者の血糖コントロール目標

痴呆合併糖尿病患者の血糖コントロール目標値については確立されていない。これまで、高齢者、非高齢者に関わらず糖尿病血管合併症は血糖コントロールがHbA1cが7.0%以上でおこることが確認されている。これらの疫学データをもとにわれわれは、痴呆合併糖尿病患者に対して治療内容の違いにより、一応の血糖コントロール目標をたてている。すなわち、食事・運動量法のみで血糖コントロールしているケースではHbA1cが6.9%以下、経口血糖降下剤内服中の患者は6.0-6.9%、インスリン注射中の患者ではHbA1cで6.0-7.5%と薬物療法の患者に対してはHbA1cコントロールの下限を設けている。現在の下限の値は暫定的なもので、正確なHbA1cの下限値設定には痴呆発症や認知機能低下をエンドポイントとした縦断研究が必要である。しかしながら、実際の血糖コントロール目標の設定は患者のおかれている環境・病態(痴呆の程度)やインスリン分泌の状態、治療内容、血管合併症の状態の違いなどQOLを考慮し、個々に決定されるべきである。

3-2. 痴呆合併糖尿病患者に対する包括的アセスメント

高齢者では痴呆合併の有無に関わらず、生活活動能力(ADL)、認知機能、自己管理能力などの個人間の差が大きく、全ての老年者糖尿病患者に共通の血糖コントロール目標値を立てること自体実際困難であることが多い。これを解決するものとして、高齢糖尿病患者への包括的アセスメントが必要である(表 5)。すなわち a)栄養状態、摂食状態に影響を与える身体的因子(歯牙異常、視覚・味覚異常、嚥下能)の把握、b)血管合併症の把握、c)生活活動能力(ADL)や食事のしたく、買い物や服薬管理能力(Instrumental ADL)の評価、d)認知機能、心理的状态(うつ等)の把握、e)家族、隣人との関係、経済状態等患者のおかれる社会的状況の把握、以上の総合的評価を通じ、患者の年齢や以後の QOL を考慮し、血糖コントロール目標の設定、介護者の必要性の有無、介護サービスの必要性を評価する方法である。高齢者糖尿病患者全般にこのアセスメントを利用することで、早期の認知機能変化を把握することができ、服薬コンプライアンスの変化による血糖コントロールの増悪に迅速に対応できる等多くのメリットがある。

E. 結論

今回認知機能障害を主訴に受診した恒例糖尿病患者は 4 名とも、脳変性性疾患か脳血管障害かの器質的脳障害を呈

していた。低血糖、あるいは HbA1c5.0%以下の厳しい血糖コントロールが痴呆疾患の増悪因子の可能性もある。高齢糖尿病患者における認知機能低下はまた、手段的 ADL 低下すなわち社会的環境・服薬コンプライアンス等、血糖管理上にも影響を及ぼす。糖尿病患者と認知機能障害の関係がさらに、基礎的研究をもとに予防法が検討されるべきである。一方で、高齢化とともに今後さらに痴呆合併糖尿病患者が増加することが予想される。これらの患者が施設入所という形でなくとも、在宅でも幸せに過ごせるような社会資源の活用法、介護者への援助法等の確立が必要である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1)三浦久幸、遠藤英俊、高齢者糖尿病と痴呆, *Geriatric Medicine*, 38, 946-950, 2000
- 2)遠藤英俊、三浦久幸他、高齢者糖尿病と介護保険, *Geriatric Medicine*, 38, 1001-1004, 2000
- 3)遠藤英俊、三浦久幸、ケアマネジメント, *Modern physician*, 20, 553-557, 2000
- 4)三浦久幸、老年医学の動向, *日本看護医療学会雑誌*, 2, 62-64, 2000
- 5)三浦久幸、遠藤英俊他、レプチン, 現

代医学, 47, 375-380, 2000

6)遠藤英俊、三浦久幸他, 21世紀における在宅医療・在宅介護, Geriatric Medicine, 39, 21-24, 2000

7)Ayako Hattori, Hisayuki Miura et al., Gende-related difference in relationship between insulin resistance and serum leptin level in Japanese Type 2 diabetic and non-diabetic subjects., Endocrine Journal, 47, 615-621, 2000.

2. 学会発表

1)三浦久幸 ADLを保つための老年糖尿病患者管理-4;経口剤・インスリン療法のあり方 第35回糖尿病学の進歩:H13年2月23日 広島

2)茂木七香、三浦久幸他 高齢者糖尿病における認知機能の検討—非糖尿病患者との比較—第43回 日本糖尿病学会年次学術集会 H12年5月25日 名古屋

3)朱婉児、三浦久幸他 中枢神経系の血糖調節における海馬—視床下部の検討 第43回 日本糖尿病学会年次学術集会 H12年5月25日 名古屋

4)服部文子、三浦久幸他 高齢者糖尿病における認知機能検査の検討。第63回 日本糖尿病学会中部地方会 H13年3月24日 名古屋

5)牛田千佳、三浦久幸他 糖尿病における脳萎縮への影響について第63回 日本糖尿病学会中部地方会 H13年3月24日 名古屋

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1(症例 1)

75.yo F

BH 153

BW 45、BMI 19.2

病名 DM, 認知機能低下, 高血圧, 不整脈
 現病歴 S52年DM指摘。H9年頃より, 近医受診。その後, 物忘れ, 体重減少。
 CGA ADL A, IADL 6/8(電話, 薬), Morale 12/17, MMSE 22, 娘同士の不仲
 食事 E-19, 30kcal/SBW
 入院時 HbA1c 4.9%

日時	H12.5.6	H13.6.11	H13.6.30
内服薬	朝グリベンクラミド2.5mg 5/7日中止		
FPG(mg/dl)	67	89	79
昼前PG	63	128	154
夕前PG	Low	139	113
MMSE	22点/30点		25点/30点
ADAS-cog.			9.4

脳画像所見:

MRI : 両側側頭葉萎縮、

脳血流シンチ(IMP-ARG法): 両側側頭葉血流低下

脳画像診断: アルツハイマー型痴呆

表 2 (症例 2)

93y.o.M

BH 155, BW 57.4, BMI 23.9

病名 DM, 認知機能低下 姿勢時振戦
 CGA ADL B(失禁), IADL 1/5, Morale 13/17, MMSE 14/30
 食事 E-1400 kcal (26 kcal/IBW)
 血中CPR 1.6 ng/ml(空腹時)—4.9(朝食後2時間)
 入院時HbA1c 6.40%
 CV-RR 4.0%
 抗GAD抗体陰性 尿中アルブミン/Cr 38.6

日時	H11.10.16 ~	10月20日	10月23日	10月27日	11月22日
内服薬	グリベンクラミド3.75mg ボグリボース0.4mg	グリクラジド40mg	20mg	中止	メトホルミン1g
FPG (mg/dl)	78~88	84	61		165
昼前PG	150~180	220	188		227
夕前PG	81~170	105	178		158
MMSE	14/30				22/30

脳画像所見:

MRI: 両側前頭葉~側頭葉萎縮、

脳血流シンチ(IMP-ARG法): 両側側頭葉血流低下

脳画像診断: アルツハイマー型痴呆

表 3(症例 3)

74.yo F

BH 152.5 BW 43.1BMI 18.65

病名 DM, 幻覚、歩行障害
 現病歴 一人暮らし。 高血圧、糖尿病にて近医受診中。H12/1130低血糖(37mg/dl)。その後、幻覚、妄想。
 CGA ADLB, IADL2/8(食, 家事, 交通, 薬, 金に減点), Morale 7/17, MMSE 21/30
 食事 E-19 30kcal/SBW
 血中CPR 4.25 ng/ml(空腹時)→ 10.6(朝食後2時間)
 入院時 HbA1c 6.40%
 抗GAD抗体 陰性

日時	H12.12.12	H13.1.15	H13.2.19
内服薬	ボグリボース0.6mg		
インスリン	スライディング		
FPG	208	147	157
昼前PG	340	118	179
夕前PG	230	154	155
MMSE	20点/30点		24点/30点
時間見当識	3点/5点		3点/5点
単語再生	0点/3点		3点/3点

脳画像所見:

MRI: 両側脳室周囲T2にてHIS(leuko-araiosis)、

脳血流シンチ(IMP-ARG法): 両側脳室周囲血流低下

脳画像診断: 脳血管性痴呆

表 4(症例 4)

70.yoM

BH 161.5 BW 68.3 BMI 26.1

病名 DM, 見当識障害、胆道感染症
 現病歴 妻が入院中に、行方不明となり、20km離れたところで発見された。
 CGA ADL A, IADL 3/5(買い物, 薬), Morale 12/17, MMSE 13/30
 食事 E-19 26kcal/SBW
 血中CPR 1.81 ng/ml(空腹時)→ 4.47(朝食後2時間)
 入院時 HbA1c 9.20%

日時	H13.1.15	H13.1.25	H13.2.18
点滴 インスリン	ラクテック 500ml、2日間 スライディング		
FPG	181	198	162
昼前PG	244	179	181
夕前PG	212	179	196
MMSE	13点/30点		22点/30点
見当識	5点/10点		6点/10点
単語再生	0点/3点		3点/3点

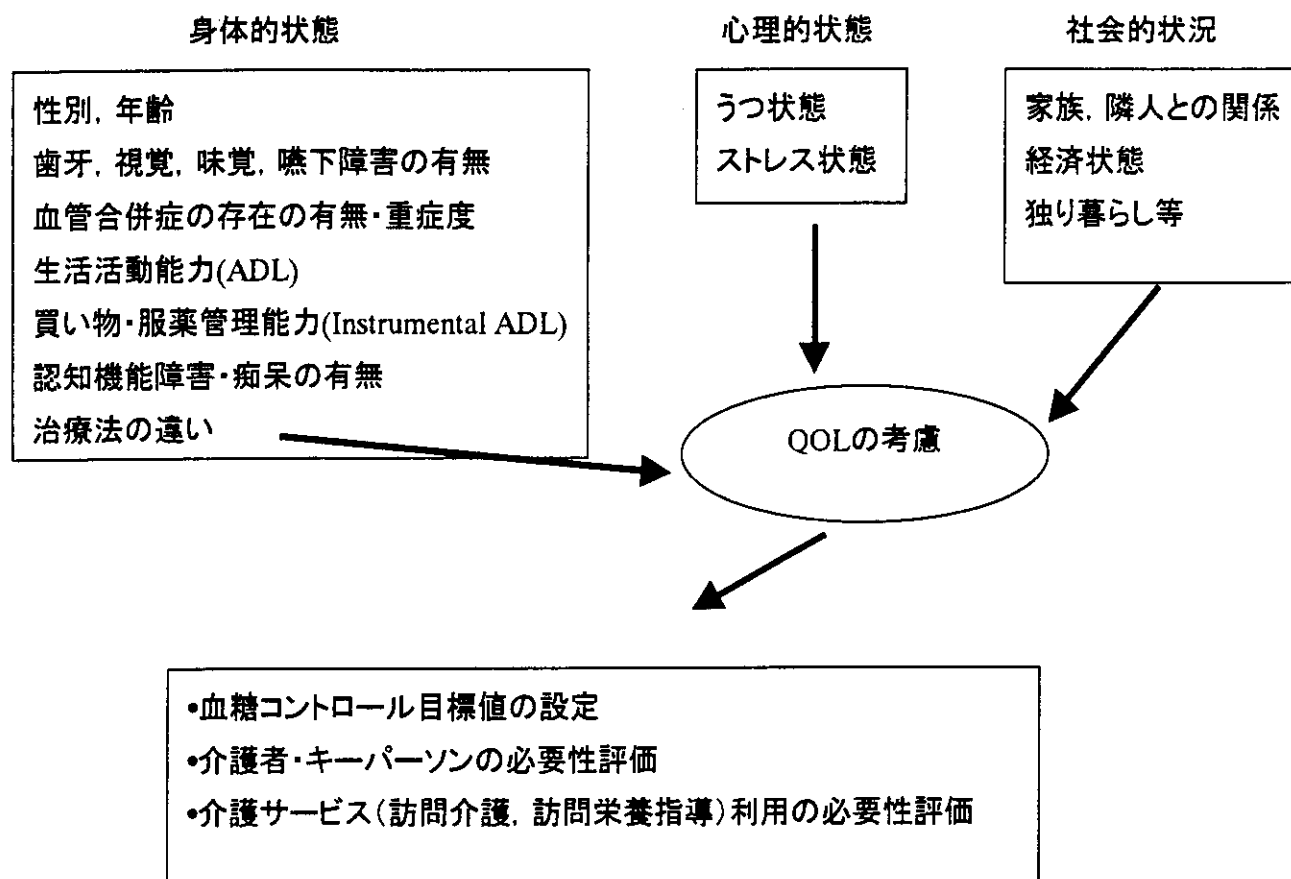
脳画像所見:

MRI: 両側脳室周囲T2にてHIS(leuko-araiosis)、右大脳基底核にT1LIS(血管障害)

脳血流シンチ(IMP-ARG法): 両側脳室周囲血流低下

脳画像診断: 脳血管性痴呆

表5 高齢者糖尿病患者の包括的アセスメント



末梢血 NO_x 値測定 of 臨床的意義 動脈内皮機能と総頸動脈内中膜複合体厚 (IMT) との関連からの検討

大庭建三 (日本医科大学老人科助教授)

明らかな動脈硬化性病変の合併のない患者を対象に、末梢血 NO_x 濃度、動脈内皮細胞機能および総頸動脈内中膜複合体厚 (IMT) の相互関連を検討した。末梢血 NO_x 濃度は、前腕動脈における内皮依存性血管拡張度および総頸動脈の IMT と負の相関を認めた。また、IMT と内皮依存性血管拡張度の間には負相関を認めた。末梢血 NO_x 濃度測定は早期の動脈硬化性病変進展の指標の一つとして有用である可能性が示唆された。

キーワード：末梢血 NO_x、動脈内皮細胞機能、総頸動脈内中膜複合体厚

A. 研究目的

近年、NO の代謝産物である亜硝酸イオンおよび硝酸イオン濃度 (NO_x) を末梢血で測定することが可能となったが、その臨床的意義は不明である。本検討では、明らかな動脈硬化性病変のない患者を対象に、末梢血 NO_x 濃度、動脈内皮細胞機能および総頸動脈内中膜複合体厚 (IMT) の相互関連を検討し、動脈硬化進展の早期の指標としての末梢血 NO_x 濃度測定の意義を明らかにする。

B. 研究方式

対象は当科外来通院中で、脳梗塞、虚血性心疾患等の動脈硬化性病変の合併のない男女合計 27 例 (47 歳~87 歳、平均 67.5 歳) である。女性は全例閉経後である。また、CRP が 0.3mg/dl 以上は対象から除外した。また、総頸動脈内中膜複合体厚 (IMT) が 1.3mm 以上の症例は対象から除外した。早朝空腹時に静脈血採血を行い、末梢血の亜硝酸イオンおよび硝酸イオンを測定し、この両者の和を NO

x 値とした。亜硝酸イオンは全例は 1 μmol/l 以下であったため、実際は硝酸イオン値を NO_x 値とした。動脈内皮機能検査は、超音波診断装置 東芝製 SSA-350A を使用し前腕動脈の内径を安静時に測定し、次に、上腕動脈に血圧計のカフを装着し、220mm/Hg の圧で 4.5 分間駆血した¹⁾。その後、カフ圧を急速に開放し、安静時の測定部位と同一の前腕動脈の内径を測定した。内皮依存性血管拡張の程度は次式にて求めた。内皮依存性血管拡張 (%) = (血流再開直後血管径 - 安静時血管径) / 安静時血管径 × 100。また、この 1 時間後に同様にニトログリセリン (NTG) の舌下スプレー (ミオコールスプレー®) 0.3mg/1 噴霧を 1 回口腔内に噴霧し、同様に前腕動脈の内径増加率を算出した。IMT の測定は 8MHZ のパルスエコーのプローブを使用し、患者を仰臥位に両側頸動脈を頸動脈分岐部より 1 cm 近位部で IMT が最大となる部位を定めた。その前後 1cm の計 3 ポイント (左右で 6 ポイント) の肥厚度を計測し、平均値を IMT とした。末梢

血 NO_x 濃度は HPLC 法にて測定した。

C. 研究結果

表 1 に対象の背景因子を示した。

前腕動脈内皮依存性血管拡張度と NO_x 値との間には正相関を認め ($r=0.266, P=0.180$), NO_x 値の高値のものほど内皮依存性血管拡張度は大きくなる傾向を認めたが, 統計的には有意ではなかった (図 1)。

ニトログリセリン負荷後の内皮非依存性血管拡張度と NO_x 値との間には有意の相関はなかった (図 2)。

NO_x 値と IMT との間には負相関を認めた ($r=-0.350, P=0.067$) (図 3)。

IMT と内皮依存性血管拡張度との間には負相関を認めた ($r=-0.326, P=0.092$) (図 4)。

D. 考察

血管内皮細胞由来の弛緩物質の本体が一酸化窒素 (NO) であることが明らかにされて以来, NO は生体のほとんどの臓器 組織で合成され, おおのこの臓器における生理機能の重要な調節因子として働いていることが明らかにされてきている。循環器系における NO は多彩な作用を有し, その主なものとして①血管弛緩作用, ②血小板凝集抑制作用, ③血管増殖抑制作用などがあげられている²⁾。本検討では, 明らかな動脈硬化性疾患の認められない患者について, この内皮由来の NO の代謝産物である末梢血の NO_x 値の測定を行い, 症例数が少なく有意とはならなかったが, 前腕動脈の内皮非依存性血管拡張度と正相関を認めた。

現在臨床的に用いられている内皮細胞機能の指標としては, 駆血前後の前腕動脈の変化をみるのが代表的である¹⁾。この変化は, 駆血の解除により内皮細胞から NO が遊離するために起こるとされているが, これが冠動脈の

内皮依存性血管弛緩反応とよく相関することから³⁾, 動脈硬化の早期の指標として有用である可能性が言われている。また, 高脂血症患者, 糖尿病患者, 高血圧症患者, 喫煙者などではこの内皮依存性血管弛緩反応が低下していることも明らかにされている⁴⁾。本検討でも IMT と内皮依存性血管拡張度との間には負相関を認めており, これらの成績を支持する結果と考えられる。IMT は頸動脈の動脈硬化の優れた定量的指標として用いられており⁵⁾, IMT を測定した後に経年観察し, 心血管病変の発症を検討した成績^{6,7)}はいずれも観察開始時の IMT が上昇するにつれ, その発症率が高くなることを明らかにしている。

本検討で測定された末梢血 NO_x 値は上述した内皮依存性血管弛緩反応および IMT といずれも負相関を認めた。この結果は, 明らかな動脈硬化性疾患のない患者においては末梢血 NO_x 値が早期の動脈硬化進展の指標として有用である可能性を強く示唆しているが, 今回の検討では症例数が少なくいずれも統計的に有意な結果は得られなかった。今後症例を増やし, この事実を確認する予定である。

E. 結論

明らかな動脈硬化性疾患の合併のない患者における末梢血 NO_x 濃度は, 前腕動脈における内皮依存性血管弛緩反応および総頸動脈の IMT と負の相関がみられ, 本値測定が早期の動脈硬化性病変進展の指標の一つとして有用である可能性が示唆された。

F. 引用文献

1. Leeson P, Thorne S, Donald A, Mullen M, Clarkson P, Deanfield J: Non-invasive measurement of endothelial function: effect on brachial artery dilatation of graded endothelial dependent and independent

stimuli. Heart 1997; 78:22-27.

2. Shimokawa H, Takeshita A: Endothelium-dependent regulation of the cardiovascular system. Intern Med 1995; 34: 939-946.
3. Tamai O, Matsuoka H, Itabe H, Wada Y, Kohno K, Imaizumi T: Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans. Circulation 1977;95:76-82.
4. 橋本正良, 大内尉義: 血管進展性検査. 生体機能検査のABC. 工藤翔二ほか編, 日本医師会雑誌特別号, 第120巻第8号, 1998, S93~96.
5. 橋本俊彦, 梅田文夫: 代謝診療における動脈硬化の検査の実際. 内科 2000; 85: 479-482.
6. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE: Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction. Circulation 1997; 96: 1432-1437.
7. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu C, Azen SP: The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. Ann Intern Med 1998; 128: 262-269.

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① Oba K, Igari Y, Matsumura N, Watanabe K, Inuzuka Y, Ajiro Y, Okazaki K, Sato S, Suzuki T, Nakano H, Metori S: Effect of control of blood glucose on urinary excretion of N-acetyl- β -D-glucosaminidase in elderly type 2 diabetes mellitus. J Nippon Med Sch 2000;67(2):143-145.
- ② Oba K, Igari Y, Takai E, Soya S, Matsumura

N, Watanabe K, Ajiro Y, Okazaki K, Sato S, Suzuki T, Nakano H, Metori S: Age-related changes in postprandial plasma glucose in type 2 diabetes. J Nippon Med Sch 2000;67(4):284-286.

- ③ 大庭建三: 高齢者糖尿病の病態と治療; 診断と経口血糖降下薬療法の実際. 東京都医師会雑誌 53: 966-972,2000.

2. 学会発表

- ④ 猪狩吉雅, 鯉渕仁, 高井恵美子, 大庭建三, 妻鳥昌平: 糖尿病患者における総頸動脈血流速左右比の臨床的有用性. 第43回日本糖尿病学会年次学術集会 2000,5,25-27
- ⑤ 中野博司, 高井恵美子, 鯉渕仁, 猪狩吉雅, 犬塚有紀, 矢野誠, 岡崎恭次, 鈴木達也, 大庭建三, 妻鳥昌平: 老年者における総頸動脈血流速左右比の臨床的有用性. 第42回日本老年医学会学術集会. 2000,6
- ⑥ Nakano H, Okazaki K, Sato S, Suzuki T, Oba K, Metori S: Asymmetry of common carotid artery velocity is a marker for cardiovascular disease. 12th International Symposium on Atherosclerosis. 2000,6,25-29.(Stockholm)
- ⑦ Oba K, Okazaki K, Sato S, Suzuki T, Nakano H, K, Metori S: Urinary excretion of N-acetyl- β -D-glucosaminidase is related to diabetic macroangiopathy in elderly type 2 diabetes mellitus. 12th International Symposium on Atherosclerosis. 2000,6,25-29.(Stockholm)
- ⑧ Nakano H, Okazaki K, Suzuki T, Oba K: Asymmetry of common carotid artery velocity is a marker for cardiovascular disease in type 2 diabetic patients. 17th International Diabetes Federation Congress.

2000.11,5-10 Mexico City

- ⑨ Oba K, Okazaki K, Suzuki T, Nakano H.
Age-related changes in postprandial plasma
glucose in type 2 diabetes 17th International
Diabetes Federation Congress. 2000.11,5-10
Mexico City

- ⑩ 工藤律子, 岡崎恭次, 中野博司, 渡辺健

太郎, 中谷千端子, 大内基司, 網代由美
子, 鈴木達也, 大庭建三, 妻鳥昌平: 末
梢血 NOx と動脈内皮機能検査の臨床的
有用性について. 日本医科大学医学会第
102 回例会 2000,12,9

表1 対象の背景因子

n	27
年齢	67.4±2.2
収縮期血圧 (mmHg)	135.1±3.7
拡張期血圧 (mmHg)	79.4±2.4
血清総コレステロール (mg/dl)	210.1±4.8
HDL-コレステロール (mg/dl)	59.4±3.1
トリグリセリド (mg/dl)	100.0±9.8
尿酸 (mg/dl)	5.1±0.3
血清クレアチニン (mg/dl)	1.0±0.1

Mean±SD