

Case Report

非特異的徴候で発症した高齢者の重大な疾患
 老年者の意識障害・認知機能障害
 と高カルシウム血症

高橋 秀徳* 松井 敏史* 安田 浩康*
 佐藤 和彦* 佐々木英忠*

KEY WORD

高カルシウム血症
 意識障害
 認知機能障害

POINT

- 軽い意識障害や認知機能障害で外来を受診された老年患者の中で、高カルシウム血症は見逃してはならない病態である。
- 老年者の高カルシウム血症の主な原因は、悪性腫瘍に合併する高カルシウム血症と副甲状腺機能亢進症が挙げられる。
- 原因疾患にかかわらず、高カルシウム血症治療は老年患者のQOLを改善させることにつながる。

0387-1088/04/4500/論文/JCLS

はじめに

高齢化社会に伴い日常の外来受診者における老年者の割合が増加している。いまや外来患者の約40%が65歳以上であり、一般内科医にとって老年患者を診ることは避けて通ることができない。時に老年者は非典型的な症状で発症し、思いもよらない診断に行きついて驚かされる。

今回われわれは高カルシウム血症が原因で意識障害・認知機能障害が出現し、その治療によって患者のQOLが改善した症例を経験したので報告する。

症例呈示

1. 症例1

患者：84歳，女性。

主訴：意識混濁，発熱。

既往歴：高血圧症，陳旧性脳梗塞。

嗜好：喫煙歴なし。

現病歴：家庭の事情で独りケアハウス入居中，家族の面会もなかった。7月31日より微熱が出現し近医を受診した。呼吸困難感および湿性咳嗽があり，採血データ上WBC 19,100/ μ LかつCRP 9.6 mg/dL，急性肺炎の診断で外来での抗生剤点滴が開始された。翌日には38.5℃の発熱を認め，前医に入院となった。胸部X線上左肺に腫瘤影を認め，胸部CTにて左下葉に直径5 cmを超える腫瘤影が存在し，無気肺・閉

*たかはし ひでのり，まつい としふみ，やすだ ひろやす，さとう かずひこ，ささき ひでただ：東北大学医学部老年・呼吸器内科

表 1

生化学検査		
ALP	381	IU/L
γ-GTP	55	IU/L
GOT	47	IU/L
GPT	81	IU/L
LDH	432	IU/L
BUN	38	mg/dL
Cre	1.6	mg/dL
UA	10.1	mg/dL
TP	6.4	g/dL
Alb	3.3	g/dL
Na	139	mEq/L
K	4.6	mEq/L
Cl	105	mEq/L
Ca	11.9	mg/dL
IP	3.8	mg/dL
CPK	54	IU/L
CRP	1.6	mg/dL
特殊検査		
INT-PTHrP	3.3	pmol/L
INT-PTH	2.8	pg/mL
1-25VitD3	13	pg/mL
SLX	38	U/mL
CEA	0.9	ng/mL
ProGRP	65.2	pg/mL
NSE	19.4	ng/mL
CYFRA	8.2	ng/mL
SCC	13.9	ng/mL
血液検査		
WBC	23,100	μ/L
Seg	80	%
Band	6	%
Eosi	5	%
Baso	0	%
Lymp	5	%
Mono	4	%
AtypL	0	%
Blast	0	%
RBC	319	x10 ⁴ /μL
Hb	9.1	g/dL
Hct	28.7	%
Plt	41.5	x10 ⁴ /μL
D-D dimer	1.1	mg/mL
尿検査		
比重	1.011	
pH	5.5	
蛋白	(±)	
糖	(-)	
ケトン体	(-)	
潜血	(2+)	
ウロビリノーゲン	(±)	
尿沈渣		
赤血球	(-)	
白血球	30以上	

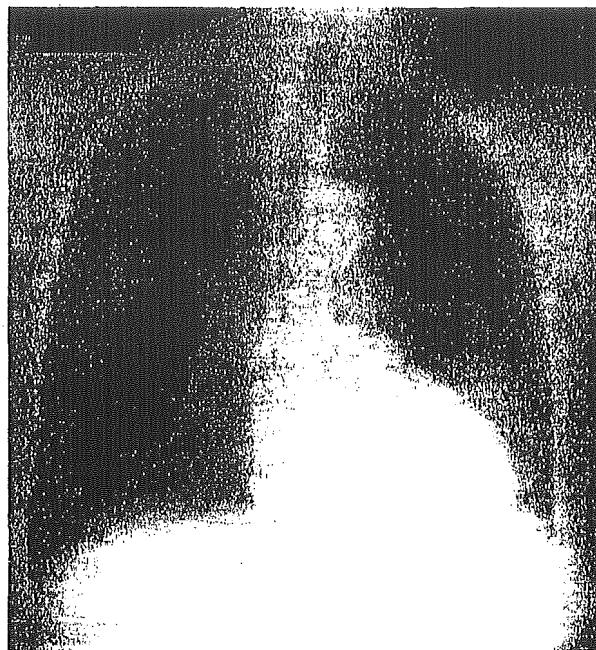


図 1

塞性肺炎を起こしていることがわかった。抗生剤投与開始 7 日目には CRP 1.3 mg/dL まで低下したが解熱せず、徐々に食欲低下・歩行障害が出現した。その頃から認知機能障害が出現し、昼間からウトウトしていることが多くなった。遠方より家族が面会に来たが家族の顔を認識できなかったため、発熱および意識障害・認知機能低下の精査目的に当科紹介され、9月9日入院となった。

入院時現症：身長 142.5 cm，体重 32.4 kg。血圧 149/68 mmHg，脈拍 81/分・整。体温 37.3℃。意識レベル JCS=10~20。瞳孔異常なし。口腔粘膜は乾燥，皮膚はやや低緊張。両下肢の筋力低下を認めるが，その他特記すべきことなし。

当院初診時検査成績：血液検査所見・尿検査所見(表 1)。胸部 X 線(図 1)・胸部 CT；左肺下葉に腫瘤影を認める。頭部 MRI；左小脳半球・両側基底核・両側大脳白質に多発性小梗塞巣を認める。脳転移巣を疑わせる所見はない。エコー下経皮針生検細胞診；Class V 肺扁平上皮癌と判断される。

入院後経過：入院時に脱水・高カルシウム血症による意識障害が考えられたため，点滴による補液・ビスフォスフォネート投与・カルシトニン投与を開始したところ，血清カルシウム値

は早期に正常化し、それに伴って意識は清明となった。認知機能は来院時 MMSE 10 点であったが、血清カルシウム正常化後には 20 点に改善した。肺腫瘍はエコー下経皮針生検で肺扁平上皮癌の診断に至り、年齢や病期を考慮すると手術適応外と考えられた。発熱も腫瘍熱によるものと考えられ、ナプロキセン 100 mg の内服でコントロール可能であった。したがって生命予後を改善させることはできなかったが、認知機能障害が改善され家族とのコミュニケーションが取れるようになった。

2. 症例 2

患者：76 歳，女性。

主訴：意識消失発作，認知機能障害。

既往歴：70 歳時左白内障にて手術。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：元来健康で寝込むことなどなかった。8 月 20 日に何となく具合が悪いと布団に臥床していた。家族が声をかけても返答がはっきりせず、緩徐に進行する意識消失発作が出現したために救急車にて当院脳外科を受診した。脳血管障害を疑い、頭部 CT・MRI を施行したが原因は判明せず、眠気の訴えがあったことから、初老期抑うつ状態と診断された。しばらく抗うつ剤を内服したが、軽度の意識障害が改善しないため当科を紹介された。初診時、MMSE 18 点と認知機能障害を認め、同時に高カルシウム血症を認めたために精査加療目的に 9 月 11 日入院となった。

入院時現症：身長 147.5 cm，体重 43.6 kg。血圧 88/68 mmHg，脈拍 88/分・整。体温 36.3 °C。意識レベル JCS=1。瞳孔異常なし。口腔粘膜はやや乾燥，頸部に腫瘍を触知せず，胸腹部に異常を認めない。前脛骨稜浮腫を認めない。

当院初診時検査成績：血液検査所見・尿検査所見(表 2)。胸部 X 線・心エコー・24 時間心電図；特記すべき異常を認めず。頭部 MRI；脳内に器質的病変を認めない。脳波・脳 SPECT；有意な異常を認めない。副甲状腺シンチグラフィ；甲状腺両葉の下極に集積像を認め、副甲状腺過形成が考えられた(図 2)。頸

表 2

生化学検査		
ALP	316	IU/L
γ-GTP	40	IU/L
GOT	18	IU/L
GPT	14	IU/L
LDH	319	IU/L
BUN	32	mg/dL
Cre	0.9	mg/dL
UA	7.1	mg/dL
TP	6.7	g/dL
Alb	4.2	g/dL
Na	139	mEq/L
K	4.4	mEq/L
Cl	104	mEq/L
Ca	11.6	mg/dL
IP	2.9	mg/dL
TG	73	mg/dL
T-Chol	182	mg/dL
CPK	49	IU/L
FBS	121	mg/dL
CRP	0	mg/dL
特殊検査		
INT-PTH	130	pg/mL
INT-PTHrP	0.1	pmol/L
hTSH	0.69	mIU/mL
Free T3	1.46	pg/mL
血液検査		
WBC	7,400	/μL
Seg	74	%
Band		%
Eosi	1	%
Baso	0	%
Lymp	18	%
Mono	7	%
AtypL	0	%
Blast	0	%
RBC	339	x10 ⁴ /μL
Hb	11.2	g/dL
Hct	32.4	%
Plt	20.8	x10 ⁴ /μL
尿検査		
比重	1.025	
pH	5	
蛋白	(±)	
糖	(-)	
ケトン体	(-)	
潜血	(2+)	
ウロビリノーゲン	(±)	
尿沈渣		
赤血球	5~9	
白血球	(-)	

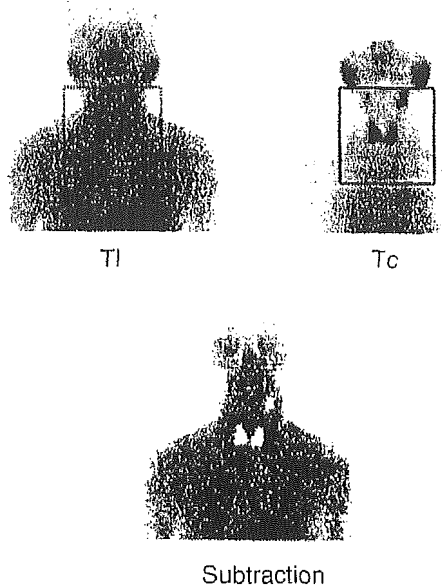


図 2

部 CT；副甲状腺癌は否定的。腹部 CT；脾・副腎に異常を認めない。

入院後経過：脱水の補正のみで血清カルシウム値は 10.7 mg/dL に改善し、それに伴って意識状態も改善した。第 3 病日には認知機能も改善し MMSE 30 点となった。諸検査の結果、意識消失発作の直接原因は不明であったが、原発性副甲状腺機能亢進症(副甲状腺過形成)による高カルシウム血症の一症状として意識障害・認知機能障害が出現したものと解釈された。多発性内分泌腫瘍(MEN: multiple endocrine neoplasia)は除外され、内分泌科外来通院の方針となって、社会復帰された。

考 察

老年者の意識障害は若年者に比べて高率で重篤例が多い。その発症初期は典型的な症状に乏しく、発語減少・食欲減退・意欲低下・せん妄などで始まることが多いため診断に苦慮する症例も多い。また、若年者では問題とされないような発熱や脱水でも、脳血管障害を伴う老年者では容易に意識障害をきたし注意が必要である。老年者の意識障害の原因となる病態は多彩で、中枢神経疾患・代謝性疾患・循環器疾患・呼吸器疾患・薬物中毒・感染症の順で多い。脳梗塞・

脳出血を中心とした脳血管疾患が全体の半数を占めるが、この場合重篤な後遺症を残すことが多いのに対して、代謝性疾患や不整脈などでは早期の的確な診断・治療によって完全に改善させ得ることから、臨床的にたいへん重要な位置を占めていると考えられる。

今回われわれは意識障害・認知機能障害で当科を紹介され、精査の結果その原因が高カルシウム血症と診断され、適切な治療によって早期に改善された症例を経験したので報告した。高カルシウム血症の臨床症状は、無症状な例から致死的な例まで幅広い。一般的に血中カルシウム値が上昇して、12~13 mg/dL 程度になると易疲労感や食欲不振などの不定愁訴的な症状から出現するが、老年者の場合この程度の上昇でも軽度の意識障害に至ることも経験される。この段階で高カルシウム血症を診断することは困難で、種々の疾患と誤診されやすい。このような症状が明らかな誘因なく出現してきた時点で、高カルシウム血症を念頭に置き、血中カルシウム値を測定することが何よりも大切である。さらに、血中カルシウム値を測定した場合でも、老年者においては低アルブミン血症がたびたび認められることから、見かけ上、高カルシウム血症を見落としてしまうので注意が必要である。生理的機能を有するイオン化カルシウムの測定は一般的でないので、測定総カルシウム値と血中アルブミン値を用いて補正カルシウム値を算出する必要がある。

慢性的な高カルシウム血症では濃度がかなりの高値でも無症状なことや症状が緩徐なことが多いが、後述するような悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症のようにカルシウム値上昇が急速に進行する場合には、血中カルシウム値が 11 mg/dL を超えた程度でも症状が出現するので的確な診断・治療が早急に求められる。

高カルシウム血症の原因となる主な病態は原発性副甲状腺機能亢進症と悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症で、その両者で高カルシウム血症をきたす疾患の 80~90% を占めると言われ、しかもその比率は同等である。一般に外来で高カルシウム血症が指摘されるのは前者であり、

入院患者で見つかるのは後者である。

悪性腫瘍に合併する高カルシウム血症(malignancy associated with hypercalcemia: MAHC)は、腫瘍細胞から産生・分泌される骨吸収刺激因子が骨吸収を起こし、カルシウムが血中に遊出される HHM(humoral hypercalcemia of malignancy)と、骨転移や多発性骨髄腫などでみられる局所的な骨吸収刺激因子の作用によって骨融解が促進される LOH(local osteolytic hypercalcemia)なる病態に大別される³⁾。

HHM を起こす悪性腫瘍として、肺・皮膚・頭頸部の扁平上皮癌が最も多く、また、成人 T 細胞白血病(ATL)では 70% 以上の高率に高カルシウム血症が発症することが知られている⁴⁾。症例 1 では intactPTHrP 高値で、HHM の機序によって高カルシウム血症が生じたものと考えられる。肺扁平上皮癌の産生する PTHrP は骨や腎臓の PTH 受容体に作用して、骨からのカルシウム遊離が起こり、腎尿細管におけるカルシウム再吸収が亢進する。尿濃縮障害による多尿は脱水を助長し、閉塞性肺炎および腫瘍熱がさらに加わって高カルシウム血症が急速に進行、意識障害・認知機能障害が出現したものと考えられる。脱水の補正、カルシトニン筋肉注射、ビスフォスフォネート剤点滴にて早期にカルシウム値が是正され意識状態が改善した。この際に、高カルシウム血症の原因となる悪性腫瘍の治療を最優先させるべきなのは言うまでもない。しかし、本症例のように MAHC は進行性の悪性腫瘍患者にみられ、一般に悪性腫瘍に対する根治的治療が不可能な場合が多い。高カルシウム血症そのものに対する対症療法も癌患者の QOL を改善するうえで重要であり、カルシウムを是正することで一時的にも意識状態・認知機能を改善させることができれば、極めて短い時間でも家族に最後の言葉を残すことができるのである。

一方、症例 2 は原発性副甲状腺機能亢進症による高カルシウム血症で、症例 1 とは対照的に intactPTH が著しく高値を示し、intactPTHrP は

測定感度下限であった。本症例の一過性意識消失発作が高カルシウム血症の一症状として説明がつくかは不明であるが、脱水補正によって血中カルシウム値が正常化したのに伴い、意識は清明となり、MMSE における認知機能評価も完全に改善した。原発性副甲状腺機能亢進症は副甲状腺に腺腫・過形成あるいは癌が生じ、PTH が自律的にそして過剰に分泌されることによって起こることから、唯一の根治的治療法は病的副甲状腺の摘除である。その手術適応基準についてはいまだ統一された見解がないが、本症例は年齢を考慮して保存的に経過観察を継続する方針となった。ゆえに、当科で本疾患が診断されたことは生命予後を改善させることにはならなかったかもしれないが、気がつかなければ初老期抑うつ状態として加療され、患者の QOL を著しく損ねていた可能性があった。

老年者が意識障害・認知機能障害で紹介されてきた場合、脳血管障害を疑うのはもちろんのこと、他の代謝性疾患の単独発症もしくは合併発症を常に念頭におくことが重要である。今回は高カルシウム血症の症例を報告したが、当科ではビタミン B₁₂ 欠乏症や葉酸欠乏症による軽い意識障害・認知機能障害の症例もしばしば経験する。いずれも欠乏栄養素の補充にて顕著に改善し、社会復帰した症例が多い。老年者が不定愁訴の症状を訴える際に、その訴えに『いかに耳を傾け、いかに多くの病態が疑えるか』こそが臨床上に重要なことだと痛感される。

文 献

- 1) 厚生統計協会：国民衛生の動向・厚生指標、2002。
- 2) 東京都老人医療センター統計報告。意識障害を呈した中枢神経疾患の内訳、1984。
- 3) Stewart AF et al: Biochemical evaluation of patients with cancer-associated hypercalcemia: evidence for humoral and nonhumoral groups. *N Engl J Med* 303(24):1377-1383, 1980。
- 4) Kiyokawa T et al: Hypercalcemia and osteoclast proliferation in adult T-cell leukemia. *Cancer* 59(6):1187-1191, 1987。

Short Topics

高齢者外来における重心動揺計の有用性

松井 敏史* 堀川 悦夫** 根本 都*
 富田 尚希* 丸山 将浩* 樹神 學***
 荒井 啓行**** 佐々木英忠*

KEY WORD

転倒
 重心動揺
 高齢者
 脳内病変
 薬剤

POINT

- 重心動揺検査は外来診療で簡単に行える検査である。
- 重心動揺の各指標は年齢とともに、また非転倒者と比べて転倒者では不安定さを増す。
- 重心動揺で将来の転倒を予測できるかは今後の検討を要するが、原因検索を進める良い動機づけになる。

0387-1088/04/4500/論文/JCLS

はじめに

高齢者にとって転倒は骨折そして寝たきりへつながる日常生活動作の制限や生命予後に影響する重大な症候の1つである¹⁾。寝たきりの原因は骨折・脳血管障害・老衰(廃用症候群)・痴呆に多く求められるが、各原因は複合している場合も多く、もっと言うならば各原因は独立しているというより、易転倒性→骨折という点で相互に関係しているようにみえる。すなわち、脳血管障害があればふらつきやすいし、廃用症候群があればバランスを崩した場合の回復にか

かる筋力は低下しているため容易に転倒するし、痴呆があれば注意力の低下などから転倒機会が増加する²⁾といった具合である。また一方、こういった易転倒性をもった高齢者が実際に骨折した場合はどうであろうか。おして知るべしである³⁾。骨折が治癒しても寝たきりになってしまったという例は枚挙にいとまがない。また高齢者ではさらに薬剤が関与する場合がある。めまいや立ちくらみ、注意力障害を誘発し得る薬剤は意外に多い。転びやすいからこそ転んでしまい骨折し、寝たきりになりやすいからこそ寝たきりになってしまうのである。したがって、高齢者の寝たきりを予防し得る最大の方法は転倒要因の検索とその転倒要因に対する手立てを講じることにあるといっても過言ではない。

本稿のテーマである重心動揺計は立位の静的バランスを測る機器として広く用いられている。その意義—高齢者外来における有用性—、とく

*まつい としふみ, ねもと みやこ, とみた なおき, まるやま まさひろ, ささき ひでただ: 東北大学医学部老年・呼吸器病態学

**ほりかわ えつお: 同保健学科

***こだま まなぶ: こだまホスピタル痴呆性疾患センター

****あらい ひろゆき: 同先進漢方治療医学

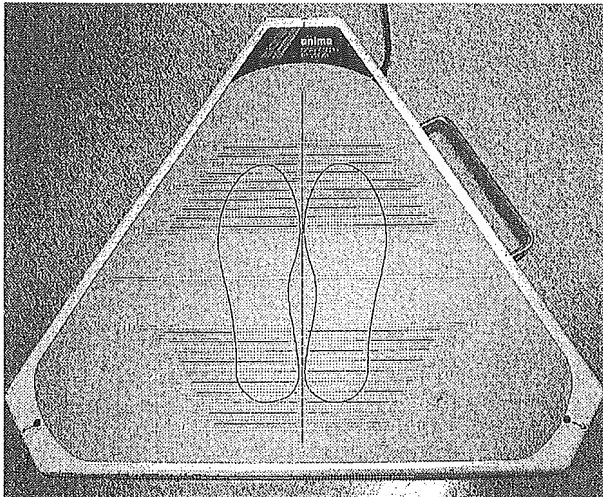


図1 アニマ社製の Gravicorder GS-2000 の測定プレート

被検者はこのプレートの足型にあわせて立位姿勢をとる。

に転倒の指標となり得るかについては議論の多いところである。日常生活動作における転倒の様態・機会というのは様々で、決して立位バランスの巧拙のみでは決まっていなからである。しかしながら重心動揺計の利点はなんといってもその簡便さと定量性であろう。外来診療の限られた時間の中で、患者の目に見える形でデータが得られる。当科でも10年前より重心動揺計を外来に導入し、実際の診療の場で用いてきた。

本稿ではこの重心動揺検査の実際とその可能性について概説する。

重心動揺計のしくみ

重心動揺計が測定しているものは実は重心の変動そのものではなく足圧中心(center of pressure)の変動を測定している。しかし直立姿勢において平面に投射される重心はこの足圧中心で近似される。通常、被検者はこの足圧中心を測るプレートに乗って検査を行う。測定プレートの下には3~4個の圧センサーが埋め込まれており各センサーにかかる荷重から足圧中心の位置を同定する。当科で用いているアニマ社製のグラビコーダー(model GS-2000 Gravicorder, Anima Corporation, Tokyo)には三角の測定プレートの各角にそれぞれ1個、計3個の圧センサーが埋め込まれている(図1)。被

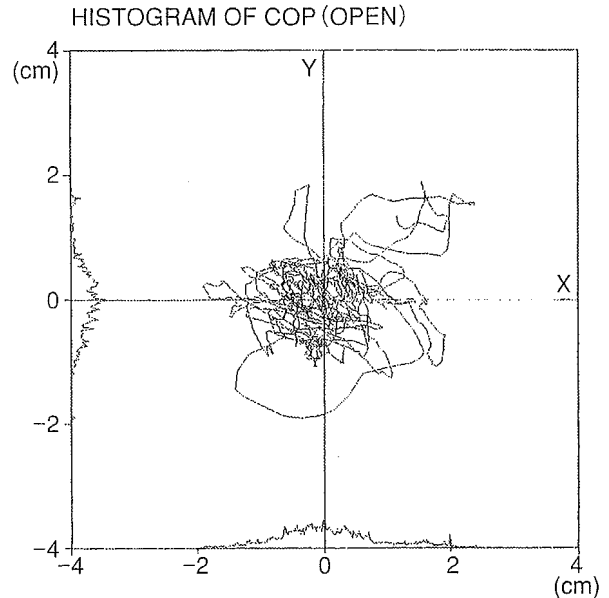


図2 実際に重心動揺計で描出される足圧中心の変動軌跡

この被検者は72歳の軽症アルツハイマー病患者。重心動揺測定後1年の間に転倒を経験した。動揺速度が2.13 cm/sec、実効値面積が2.60 cm²と増大していたが、測定中に何度か大きく揺れているのが観察される。

検者はその測定プレート上に描かれてある足型に合わせてロンベルグ足位をとり、直立姿勢で両手を体側に下げた状態で、開眼時と閉眼時とそれぞれ60秒ずつの測定を行う。グラビコーダーでは20 Hzのサンプリングレートで足圧中心のデータをA/D変換し、実際の足圧変動の軌跡(図2)が描出される。それ以外に足圧中心動揺の指標として、

動揺速度(cm/sec)：1秒当たりの足圧中心の移動距離、

軌跡標準偏差(cm)：動揺軌跡のX, Yの標準偏差(SD)、

動揺面積(cm²)：足圧中心の軌跡から得られる面積。算出方法により

外周面積(動揺パターンの外周によって囲まれた面積)、

矩形面積(足圧中心の軌跡を囲う最大の長方形の面積)、

実効値面積(動揺軌跡のX, Yの値から root mean square を算出し、この値を半径とする円の面積)、

表1 重心動揺の各指標の基準値

年齢群	開眼時				閉眼時			
	動揺速度(cm/sec)		実効値面積(cm ²)		動揺速度(cm/sec)		実効値面積(cm ²)	
	基準値	SD	基準値	SD	基準値	SD	基準値	SD
男性								
60~64.9	1.71	0.46	2.02	1.08	2.48	0.68	2.85	2.07
65~69.9	1.82	0.60	2.30	1.16	2.78	1.16	3.07	2.12
70~74.9	1.94	0.71	2.59	1.25	3.38	1.72	3.23	1.85
75~79.9	1.88	0.49	2.69	1.24	2.51	0.74	2.93	1.46
80~84.9	2.21	1.02	1.78	0.68	3.25	1.79	2.72	1.77
85~89.9	2.22	0.65	2.76	1.32	3.35	1.46	3.38	2.16
女性								
60~64.9	1.39	0.37	1.81	0.98	1.98	0.72	2.13	1.06
65~69.9	1.47	0.42	2.00	0.80	2.07	0.62	2.51	1.17
70~74.9	1.76	0.54	2.45	1.13	2.25	0.72	2.88	1.75
75~79.9	1.77	0.58	2.53	1.19	2.24	0.64	3.07	1.91
80~84.9	1.88	0.62	1.95	0.93	2.22	0.76	2.24	1.44
85~89.9	2.29	0.69	2.12	0.60	2.77	0.41	2.96	1.29

表2 アルツハイマー病の転倒者と非転倒者の重心動揺結果

	転倒群 (N=50)	非転倒群 (N=70)	P
開眼時			
動揺速度(cm/sec)	1.89±0.74	1.73±0.76	0.258
実効値面積(cm ²)	2.42±1.34	1.52±0.75	<0.001
閉眼時			
動揺速度(cm/sec)	2.71±1.22	2.53±1.28	0.467
実効値面積(cm ²)	3.17±1.48	2.72±2.32	0.317

標準偏差面積(軌跡標準偏差から得られる, X, Yそれぞれの2SDで囲まれた楕円の面積)

などが算出される。

グラフィコーダーではそのほか, 0.02~0.2 Hz, 0.2~2.0 Hz, 2.0~10 Hzの幅で高速フーリエ変換を行い, 足圧中心の変動の周波数分析を行う。用いる重心動揺計によって測定時間, サンプリングレート, 測定指標が異なるので詳しくは各重心動揺計の仕様書を参照されたい。

より揺れやすいかどうかを評価し, 本人に結果を還元している。大まかには動揺速度(cm/sec), 実効値面積(cm²)ともに開眼時には2 cm/sec(あるいはcm²)が揺れているかどうかの目安である。また高齢者の中には閉眼時に揺れが大きく検査を完遂できない者もいる。このように揺れが大きい場合には頭部MRI検査や頸部エコー検査などの脳内病変や血管病変の検索, また内耳疾患の有無について耳鼻咽喉科への紹介を積極的に進めていく。

重心動揺検査でわかること

一般に年齢とともに重心動揺は増加し男女差もある⁴⁾。われわれの外来では健常高齢者の重心動揺の基準値をもとに(表1), 各個人が平均

1. 重心動揺と易転倒性

転倒者と非転倒者を比べると転倒者群で重心動揺計上の揺れは大きいようである⁵⁾。われわれは当科の物忘れ外来を受診するアルツハイマー病患者に重心動揺検査を行い, その後の転倒

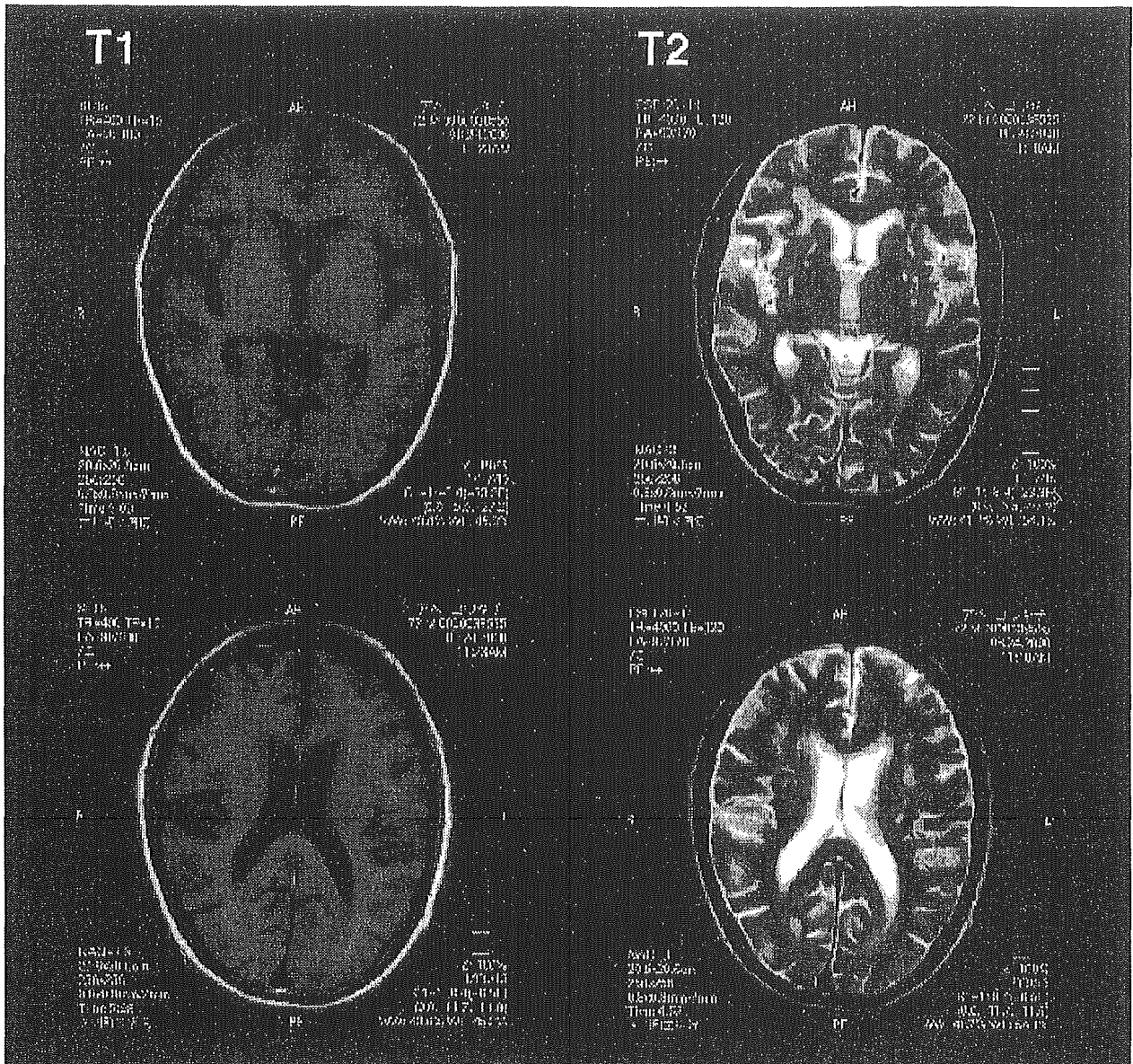


図3 図2と同じ患者のMRI所見

基底核部にT1強調画像で低信号、T2強調画像で高信号を呈する多発性のラクナ梗塞と、傍側脳室および深部白質にT2強調画像で高信号を呈する高度の白質病変が観察される。

の有無を調査した。120人の患者のうち1年に50人(41.7%)が1回以上の転倒を経験したが、転倒者と非転倒者では動揺速度に差はなく、開眼時実効値面積で差を認めた(表2)。図2は実際の転倒者の開眼時動揺軌跡である。この患者では動揺速度が2.13 cm/sec、実効値面積が2.60 cm²とともに増加していたが、その原因として合併する多発性脳梗塞と脳内白質病変の関与が示唆された(図3)。実際、健常高齢者の易転倒性や不安定性に関与する要因として脳内白質病変が注目されている⁶⁾。もっとも、重心動揺計

の各指標が転倒の指標に有用であるかは有用であるとするもの⁷⁾、そうでないとするもの⁸⁾、があり評価は一定していない。そのため現時点では転倒の予測にはUp and Go TestやFunctional Reachなどの他の有用で簡便な検査と組み合わせて重心動揺計の指標を用いるのがよいと思われる。

2. 重心動揺に関連する因子

内耳前庭機能が低下するとめまい感や不安定感が増すが、こういった患者では重心動揺の動

表3 重心動揺に関連する因子

	開眼時		閉眼時	
	動揺速度 (cm/sec)	実効値面積 (cm ²)	動揺速度 (cm/sec)	実効値面積 (cm ²)
年齢	0.353 [†]	0.227*	0.201*	0.237*
性別	-0.169	-0.033	-0.317 [†]	-0.088
Body Mass Index (kg/m ²)	0.077	-0.032	0.220*	0.114
MMSE (points)	0.012	0.022	0.141	0.042
抗精神病薬使用の有無	0.034	0.167	0.129	0.025
脳梗塞の有無	0.206*	-0.007	0.122	0.144
傍側脳室白質病変(0°, I° and II°)	0.184*	0.200*	0.141	0.244*
皮質下白質病変(0°, I° and II° or III°)	0.195*	0.161	0.005	0.199*

* p < 0.05, [†] p < 0.001.

揺速度が増加する。Fife らによるとめまい感を訴える患者のうち前庭機能の低下を有するものはコントロール群に比べ開眼時に1.7倍、閉眼時に2.1倍動揺速度が増加すると報告している⁹⁾。また、薬剤投与により重心動揺の指標が悪化するとの報告がある。Liu らは Thioridazine を投与すると用量依存性に動揺速度、動揺面積が増大すると報告している¹⁰⁾。また先にも述べたが脳内白質病変も姿勢保持の不安定さに関与するようである。われわれの解析ではアルツハイマー病患者の重心動揺の各指標は年齢とともに増大し、脳内の白質病変の程度は開眼時の動揺速度と相関した(表3)。

一方、認知機能の程度や抗精神病薬の有無は重心動揺と相関しなかった。もっとも抗精神病薬投与群はわれわれの解析では非投与群に比べ4~5倍転倒しやすく、重心動揺のみでは推し量れない易転倒性が存在することを逆に示している。

まとめ

重心動揺計は転倒の予測に用いるのには議論があるところであるが、本人の訴える揺れの程度を簡便に定量化できる点で有用である。またとくに揺れが大きく転倒との関連が示唆される場合に原因検索を積極的に検査を進めていく良い動機づけになると思われる。

文 献

- 1) Gryfe C et al : A longitudinal study of falls in an elderly population, I : incidence and morbidity. *Age Ageing* 6 : 201-210, 1977.
- 2) Morris JC et al : Senile dementia of the Alzheimer's type : An important risk factor for serious falls. *J Gerontol* 42 : 412-417, 1987.
- 3) Nightingale S et al : Psychiatric illness and mortality after hip fracture. *Lancet* 357 : 1264-1265, 2001.
- 4) Baloh RW et al : Comparison of static and dynamic posturography in young and older normal people. *J Am Geriatr Soc* 42 : 405-412, 1994.
- 5) Kirshen AJ et al : Postural sway and cardiovascular parameters associated with falls in the elderly. *J Clin Exp Gerontol* 6 : 291-307, 1984.
- 6) Kerber KA et al : Disequilibrium in older people. A prospective study. *Neurology* 51 : 574-580, 1998.
- 7) Maki BE et al : A prospective study of postural balance and risk of falling in an ambulatory and independent elderly population. *J Gerontol* 49 : M72-M84, 1994.
- 8) Baloh RW et al : A prospective study of posturography in normal older people. *J Am Geriatr Soc* 46 : 438-443, 1998.
- 9) Fife TD and Baloh RW : Disequilibrium of unknown cause in older people. *Ann Neurol* 34 : 694-702, 1993.
- 10) Liu YJ et al : Thioridazine dose-related effects on biomechanical force platform measures of sway in young and old men. *J Am Geriatr Soc* 46 : 431-437, 1998.

高脂血症

曾根崎 桐子 横手 幸太郎 齋藤 康*
 千葉大学大学院医学研究院 細胞治療学 *教授

POINT

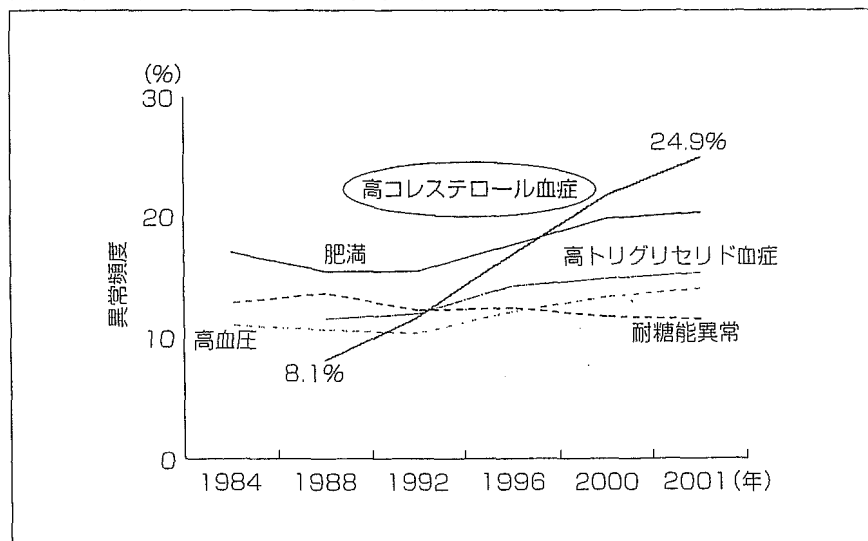
- ・ コレステロールまたはトリグリセリド、あるいはその両方で異常高値が認められれば、高脂血症と診断される。
- ・ 高脂血症は最も重要な動脈硬化促進因子の1つである。
- ・ 患者それぞれの動脈硬化疾患危険因子を考慮しコレステロール治療目標値を定める。

疾患概念と病態

食の欧米化に伴い日本人のコレステロール値が著しく上昇し（図1）、現在では国民の約2～3割が高脂血症と推察されている。

高脂血症とは、血中のコレステロール・トリグリセリドが異常高値を示している状態であり、その本態は血中リポ蛋白の増加である。この異常値とは動脈硬化疾患発症の危険因子となりうるレベルとされている値を指し、日本動脈硬化学会の診療ガイドラインでは表1のように定められている。

図1▶ 検査項目別異常頻度一年別比較一



(平成13年人間ドック全国集計成績 (予防医学委員会), 日本病院会雑誌, 2002年12月より引用改変)

表1▶高脂血症のスクリーニングのための診断基準

高コレステロール血症	総コレステロール	≥220mg/dL
高LDLコレステロール血症	LDLコレステロール	≥140mg/dL
低HDLコレステロール血症	HDLコレステロール	<40mg/dL
高トリグリセリド血症	トリグリセリド	≥150mg/dL

血清脂質値：空腹時採血

(日本動脈硬化学会：動脈硬化性疾患治療ガイドライン，2002年版より引用)

表2▶二次性高脂血症をきたす代表的な疾患・薬剤

	高コレステロール血症	高トリグリセリド血症	高コレステロール血症/ 高トリグリセリド血症
疾患	甲状腺機能低下症 ネフローゼ 閉塞性肝疾患 肥満	糖尿病 肥満 飲酒 腎不全 末端肥大症	甲状腺機能低下症 ネフローゼ 肥満 腎不全
薬剤	副腎皮質ホルモン サイアザイド系利尿薬	エストロゲン β-遮断薬	副腎皮質ホルモン サイアザイド系利尿薬

世界各地で行われた疫学調査により血清高コレステロール値の上昇に応じて、冠動脈疾患の危険率が增大することが明らかとなっている(図2)。現在では高コレステロール血症は冠動脈疾患の主要な危険因子であることが確立されている。

また、肥満やインスリン抵抗性を基盤として軽度の糖・脂質代謝障害・高血圧などが同一の個体に集積し、心血管系疾患のリスクになることが再認識され、メタボリックシンドロームとして注意が喚起されている。たとえば、コレステロール・トリグリセリド値が軽度高値であっても同一の個体にこれらの基礎疾患が合併していることにより心血管系のリスクが高くなると考えられている。

原因

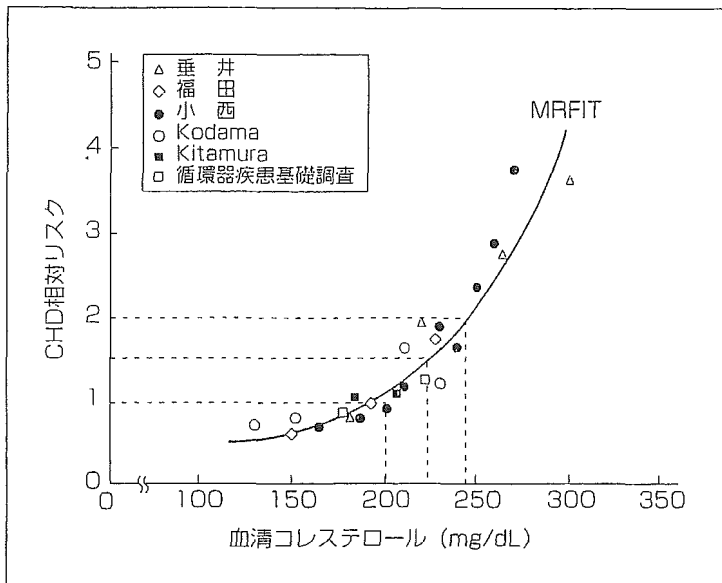
高脂血症は原発性高脂血症(諸疾患や薬剤服用を伴わずに高脂血症を示す)と二次性(続発性)高脂血症に分類される。したがって、まず二次性高脂血症(表2)を除外することが必要である。

原発性高脂血症には、遺伝因子によるもの(家族性)および原因が不明のものがあるが、いずれにしても、その病態の基本はリポ蛋白異常である。下記に示すような代謝経路における種々の酵素、アポ蛋白、受容体、転送蛋白の異常が高脂血症の原因となる。

図3にリポ蛋白の基本構造を示す。水に溶けにくい脂質であるコレステロールエステルやトリグリセリドは芯(コア)を形成し、その周囲をリン脂質と遊離コレステロールからなる一層の膜である外膜(被膜)が覆う構造をとる。表面にはアポ蛋白と呼ばれる蛋白が存在している。

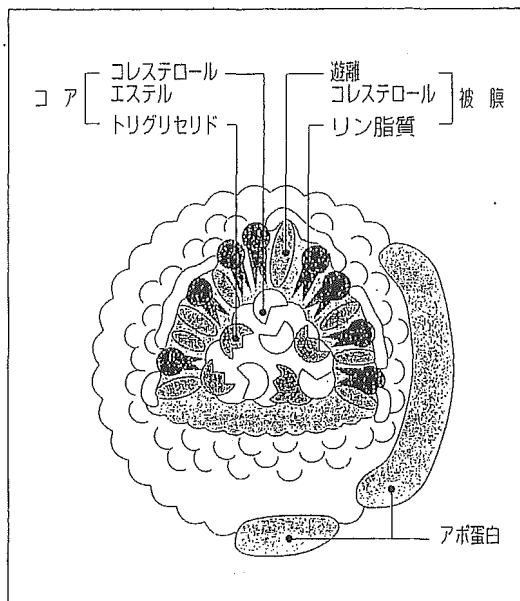
血漿中のリポ蛋白には、エネルギーの供給源であるトリグリセリドの輸送に主に関与するものとして外因性の腸管由来の脂質を運ぶカイロミクロン、および内因性の肝臓由来の脂質を運ぶ超低比重リポ蛋白(VLDL)があり、コレステロールとリン脂質の輸送に関与するものとして低比重リポ蛋白(LDL)、高比重リポ蛋白(HDL)に分けられる(図4)。

図2▶ 総コレステロール値と冠動脈疾患（CHD）発症リスクの関係



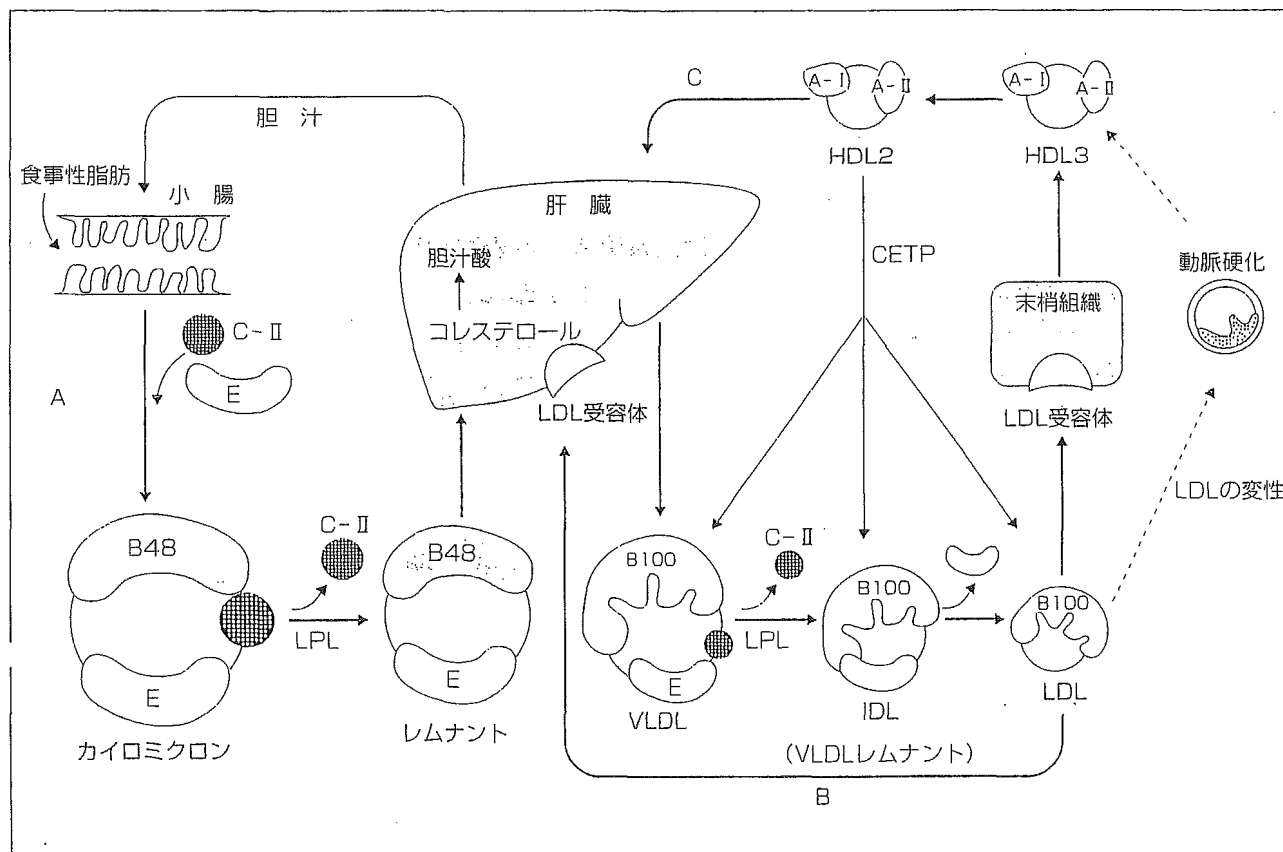
MRFIT: Multiple Risk Factor Intervention Trial
 (日本動脈硬化学会高脂血症診療ガイドライン検討委員会: 動脈硬化, 25: 1-34, 1997
 より引用)

図3▶ リポ蛋白の構造



(寺本民生: 高脂血症概論 (<http://www.lipid.ne.jp>) より引用)

図4▶ リポ蛋白代謝図



比重の低いカイロミクロンやVLDLはトリグリセリドを多く含む。これらのリポ蛋白が代謝され、相対的にコレステロール含有量が増加した中間産物をレムナントと呼び、もとのリポ蛋白に比べ動脈硬化惹起性が高いといわれている。

A. 食事由来の外因性脂質輸送経路

食事性の脂肪（外因性脂質）は小腸で吸収され、トリグリセリドが豊富な大型のリポ蛋白であるカイロミクロンとしてリンパ管・胸管から静脈・動脈を経て肝臓に至る。これを外因性経路と呼ぶ。

B. 肝で生合成される内因性脂質輸送経路

肝でグリセロールと遊離脂肪酸から合成されたトリグリセリドはコレステロール・アポ蛋白を結合してVLDLとなる。トリグリセリドが水解され、リン脂質コレステロール、アポ蛋白がHDLに再転送されてVLDLはIDL（VLDLレムナント）を経てLDLになる。LDLは肝臓と末梢組織に取り込まれる。

C. コレステロール逆転送経路

肝・小腸で合成されたHDLは末梢から遊離コレステロールを受け取る。コレステロールは、リポ蛋白間を輸送され末梢組織から肝臓へ逆輸送される。このように末梢組織からコレステロールを引き抜くHDLは動脈硬化防御的な役割を担うと考えられている。

症 状 徴 候

高脂血症そのものは一般に日常生活に支障となるような症状をもたらさない。比較的よく認められる身体所見としては、眼瞼黄色腫・腱黄色腫・角膜輪などがある。アキレス腱黄色腫は家族性高コレステロール血症に頻度が高く、本疾患の早期診断の手がかりとなる。また、手掌線状黄色腫はⅢ型高脂血症の特異的黄色腫であり、発疹性黄色腫は高度な高トリグリセリド血症でのみ観察される。Ⅰ型高脂血症にみられるような高度な高トリグリセリド血症では、ときに瘰癧を発症することがある。

診 断 検 査

コレステロール、トリグリセリド測定値からリポ蛋白の異常を推定しうるが（表3）、最終的にはリポ蛋白の電気泳動を行い診断することが望ましい。また、アポ蛋白質やリポ蛋白リ

表3▶ 高脂血症の表現型による分類とリポ蛋白の異常

I型	TG>1,000mg	カイロミクロンの増加
IIa型	TC>220mg/dL, TG<150mg/dL	LDLの増加
IIb型	TC>220mg/dL, TG>150mg/dL	LDL, VLDLの増加
III型	TC, TGともに増加	IDLの増加
IV型	TC<220mg/dL, TG>150mg/	VLDLの増加
V型	TG>1,000mg	カイロミクロンとVLDLの増加

表4▶ 原発性高脂血症の分類

高コレステロール血症	高トリグリセリド血症	高コレステロール血症+ 高トリグリセリド血症
家族性高コレステロール血症 家族性高HDL血症	a) 高カイロミクロン血症 家族性リポ蛋白リパーゼ (LPL) 欠損症 家族性アポC-II欠損症	家族性Ⅲ型高脂血症 家族性複合型高脂血症
	b) 高カイロミクロン+高VLDL血症 家族性V型高脂血症	
	c) 高VLDL血症 内因性高トリグリセリド血症	

パーゼ (LPL) などの酵素を測定することにより高脂血症の原因をある程度推定できる。

原発性高脂血症の型分類を表4に示した。そのうち、比較的頻度が高く日常診療上でさらなるアプローチが必要と考えられる疾患は次のとおりである。

A. 家族性高コレステロール血症 (FH) (IIaまたはIIb型)

LDL受容体の遺伝子異常により、高LDL血症をきたす。ホモ接合体 (LDL受容体の完全欠損) FHはまれな疾患だが、ヘテロ接合体 (LDL受容体の半欠損) FHは、500人に1人と比較的頻度が高い。アキレス腱黄色腫を伴うことが多く、X線撮影によるアキレス腱の肥厚 (9mm以上) は診断の手がかりとして有用である。

B. 家族性高HDL血症

コレステロールエステル転送蛋白 (CETP) 遺伝子異常によりコレステロール逆転送経路に異常が起こる。この場合、HDLは動脈硬化を防御する役割を果たせない。500人に1人の頻度と推定され、HDL>100mg/dLであればCETPを測定する価値がある。

C. 家族性III型高脂血症 (III型)

アポEの異常を疑い、遺伝子解析や等電点電気泳動を行う。アポE2のホモ型である場合家族性III型高脂血症と診断する。3万人に1人の頻度である。

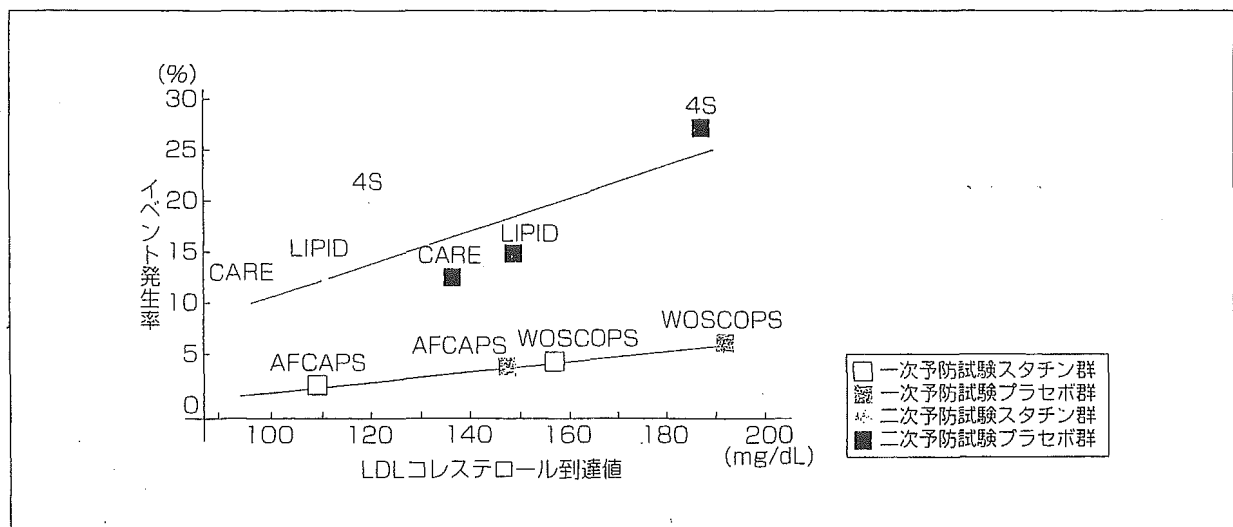
D. 家族性複合型高脂血症 (IIa, IIb, IV型)

詳細な家族歴の聴取により診断する。100人に1人と推定されている高頻度の遺伝性疾患である。

予 後

それぞれの基礎疾患・合併症・動脈硬化度によって予後は大きく異なるが、コレステロール値が高いほど、心血管イベントの発症の危険性は増加する。図5に示すようにこれまでに行われた各種大規模臨床試験の結果から、コレステロール低下療法が心血管イベントの発症を減少させることが明らかになっている。また、4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study)・WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) では、心血管イベント以外の死亡も含めた総死亡率においても、それぞれ30%・22%のリスク低下が認められた。

図5▶ コレステロール低下療法におけるLDLコレステロールと冠動脈疾患発生率の関係



最近のスタチン系薬剤の大規模臨床試験の結果より

(Ballantyne C: Am J Cardiol, 82: 30, 1998より引用)

表5▶患者カテゴリーと管理目標から見た治療方針

患者カテゴリー		脂質管理目標値 (mg/dL)				その他の冠危険因子の管理			
	冠動脈疾患*	LDL-C 以外の主要 冠危険因子**	TC	LDL-C	HDL-C	TG	高血圧	糖尿病	喫煙
A	なし	0	<240	<160	≥40	<150	高血圧学会の ガイドラインによる	糖尿病学会の ガイドラインによる	禁煙
B1	なし	1	<220	<140					
B2		2							
B3		3	<200	<120					
B4		≥4							
C	あり		<180	<100					

TC：総コレステロール，LDL-C：LDLコレステロール，HDL-C：HDLコレステロール，TG：トリグリセリド

*冠動脈疾患とは，確定診断された心筋梗塞，狭心症とする

**LDL-C以外の主要冠危険因子

加齢（男性≥45歳，女性≥55歳），高血圧，糖尿病（耐糖能異常を含む），喫煙，冠動脈疾患の家族歴，低HDL-C血症（<40mg/dL）

・原則としてLDL-C値で評価し，TC値は参考値とする

・脂質管理はまずライフスタイルの改善から始める

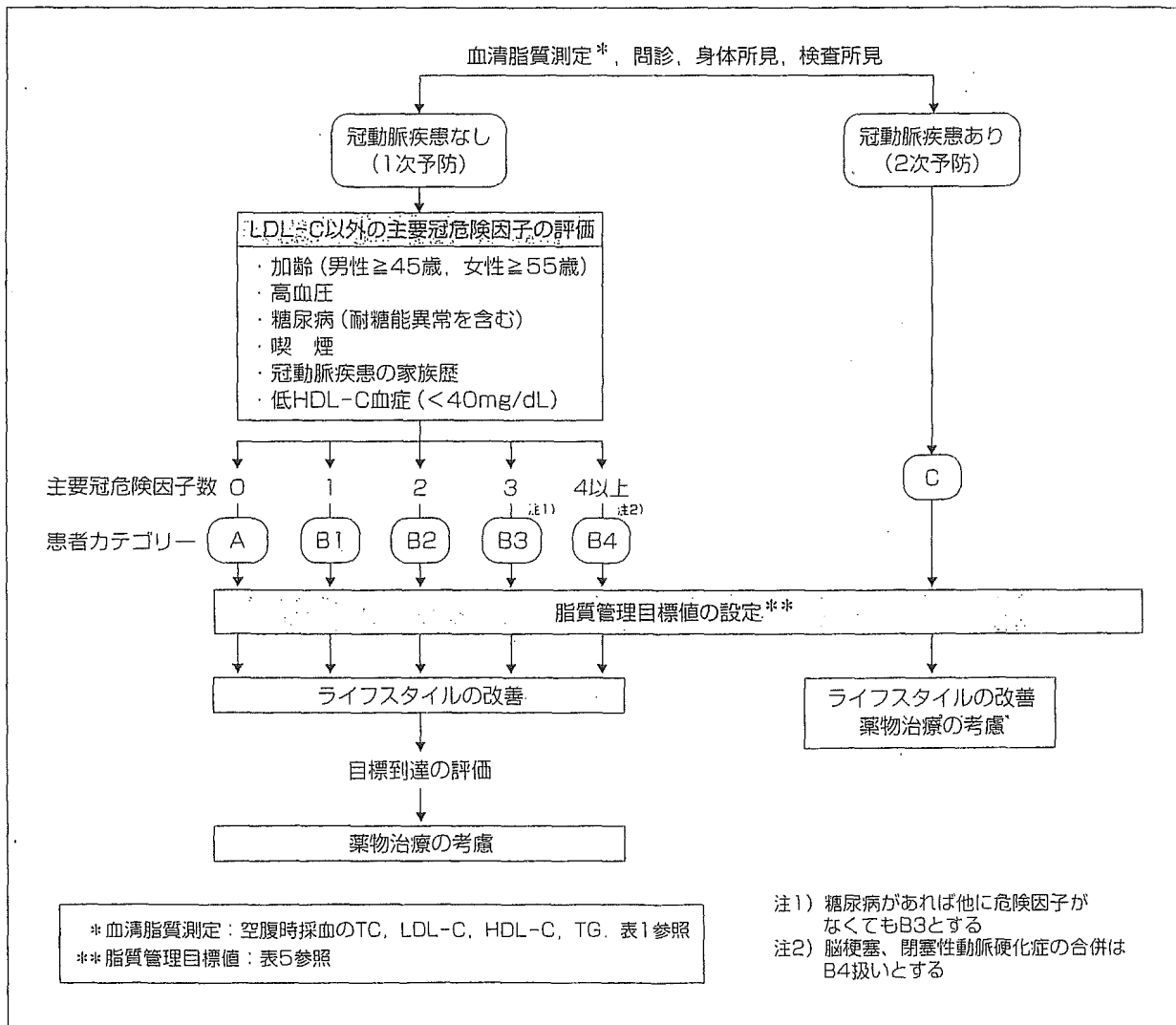
・脳梗塞，閉塞性動脈硬化症の合併はB4扱いとする

・糖尿病があれば他に危険因子がなくともB3とする

・家族性高コレステロール血症は別に考慮する

（日本動脈硬化学会：動脈硬化性疾患治療ガイドライン，2002年版より引用）

図6▶患者カテゴリー別管理目標値



（日本動脈硬化学会：動脈硬化性疾患治療ガイドライン，2002年版より引用）

治療方針

高脂血症を治療する主たる目的は動脈硬化の予防および治療である。粥状動脈硬化巣に沈着するコレステロールエステルは血中の過剰なLDLやレムナントに由来すると考えられている。

治療を行うにあたっては、高コレステロール血症や高トリグリセライド血症を単に是正するのではなく、その際に増加しているLDL、レムナントなどの動脈硬化促進性のあるリポ蛋白を是正することを念頭に置くべきである。

個々の患者の治療目標値の設定に当たっては、表5や図6に示すように高脂血症以外の冠動脈危険因子の重積も加味した管理目標を参考に管理してゆく。

薬物療法

疾患／病態に応じた薬の使い方

治療の基本は、高コレステロール血症であればLDLを低下させること、高トリグリセライド血症であればレムナントやVLDLを低下させることである。

代表的処方例／処方解説

A. LDLの高い場合（Ⅱa型）

大規模臨床試験でその有効性が明らかになっているスタチンを第1選択とし、副作用がみられた場合、胆汁酸吸着剤など他剤へ切り替える。また、単剤では目標値に達しない場合、スタチンと胆汁酸吸着剤などの併用も有効である。

1. スタチン（HMG-CoA還元酵素阻害剤）（以下のうち1つを選択）

- | | | | |
|----------------------------------|---------|----|-----|
| 1) プラバスタチン（メバロチン [®] ） | 10mg | 分1 | 夕食後 |
| 2) シンバスタチン（リポバス [®] ） | 5mg | 分1 | 夕食後 |
| 3) フルバスタチン（ローコール [®] ） | 20～30mg | 分1 | 夕食後 |
| 4) アトルバスタチン（リピトール [®] ） | 10mg | 分1 | 夕食後 |
| 5) ピタバスタチン（リバロ [®] ） | 1mg | 分1 | 夕食後 |

〈副作用〉 肝機能障害、胃腸障害、ミオパチーなど。

2. 胆汁酸吸着剤（以下のうち1つを選択）

- | | | | |
|----------------------------------|-------|------|------|
| 1) コレスチミド（コレバイン [®] ） | 3g | 分2 | 朝夕食前 |
| 2) コレスチラミン（クエストラン [®] ） | 8～12g | 分2～3 | 食前 |

〈副作用〉 便秘、胃腸障害、肝機能障害など。

B. VLDLの高い場合（Ⅳ型）

フィブラート剤は血中トリグリセライドを低下させレムナントを減少させるほかに、HDL-コレステロールを上昇させる作用を持つ。同剤を第1選択とする。ニコチン酸製剤は、高い安全性で知られるが薬効はやや弱い。

1. フィブラート（以下のうち1つを選択）

- 1) ベザフィブラート（ベザトール®SR） 400mg 分2 朝夕食後
- 2) フェノフィブラート（リパンチル®） 150～300mg 分1 朝食後

〈副作用〉 肝機能障害，胃腸障害，ミオパチーなど。

2. ニコチン酸製剤（以下のうち1つを選択）

- 1) ニトリトロール（ペリシット®） 750～1,500mg 分3 毎食後
- 2) ニコモール（コレキサミン®） 600～1,200mg 分3 毎食後

〈副作用〉 皮膚の紅潮・痒疹，胃腸障害，耐糖能異常，高尿酸血症。

C. LDLとVLDLともに高い場合

1. スタチン（HMG-CoA還元酵素阻害剤）
2. フィブラート
3. スタチンおよびフィブラート併用

スタチンおよびフィブラート剤単剤で効果不十分の場合，両者を併用するが，併用により横紋筋融解症の発生が高いともいわれている。とくに腎機能低下例では，筋肉痛の出現・CPKの上昇に注意する必要がある。

薬剤師へのコメント

患者カテゴリー別治療目標値に近づくよう，それぞれの患者の基礎疾患と採血データを照らし合わせながら，日々の診療を行っている。総コレステロールは220mg/dLの基準値が一般に周知されていることもあり，広く患者別治療目標値を理解していただくには至っていない。例えば，心筋梗塞の既往のある患者の場合，LDLコレステロールを100mg/dL以下にすることが再発予防に有効であると世界的に認知されている。目標値に達しなかった際は薬剤の増量または変更をするが，患者が疑問を持ったときには，図5のガイドラインにそくした説明の補充をお願いしたい。

高脂血症の改善薬には，肝機能異常・横紋筋融解症・CPK上昇などの副作用が比較的多い。副作用のチェックのため，投与開始2～3週間のうちに血液検査を要する。治療効果判定以前にも血液検査を受ける重要性もお伝え願いたい。

下肢のだるさ・筋肉痛などがあり，とくに腎機能低下例・高齢者・スタチン＋フィブラート併用例に相当していれば，早めに医療機関に相談するよう薦めていただきたい。

薬物療法を始めると，食事や運動の改善で治療していることを忘れてしまう患者も多い。服薬も大事だが，それだけの治療では不十分である。長期治療例では，これについても触れていただきたい。

アプローチ

糖尿病における最大の死因としての 心血管障害

横手 幸太郎* 齋藤 康**

要 旨

我が国で増加の一途をたどる2型糖尿病の患者は、健常人に比べて死亡リスクが1.5～3倍程度高く、その死因の30～70%は動脈硬化性心血管障害によるものである。糖尿病患者の動脈硬化は高血糖とインスリン抵抗性を中心とした代謝要因により促進され、臨床的、病理学的にも幾つかの特徴がある。糖尿病心血管障害の発症・進展予防には集学的な危険因子の管理が有効である。これからの糖尿病診療において心血管障害の抑制は、その柱として取り組むべき課題と考えられる。

はじめに

平成15年8月6日に発表された厚生労働省平成14年度糖尿病実態調査の速報によれば、我が国で「糖尿病が強く疑われる人」は約740万人、「糖尿病の可能性を否定できない人」を合わせると約1,620万人に上るといふ。すなわち、専門医の外来はもとより、内科・外科を問わずあらゆる診療科の門を糖尿病患者がくぐる時代と言える。

糖尿病を治療する目的は、患者の天寿を全うさせ、さらに生活の質(QOL)を良好に保つことにある。糖尿病患者は健常人に比べて死亡リスクが高いことが国内外の研究から明らかである。それは、糖尿病の古典的な合

併症である腎症・腎不全に加え、虚血性心疾患、脳血管障害など心血管障害の発症が増えることに起因すると考えられる。

本稿では、その有病率の高さから今や国民病とも言えるべき糖尿病において、患者の予後を左右する要因としての心血管障害について論じる。

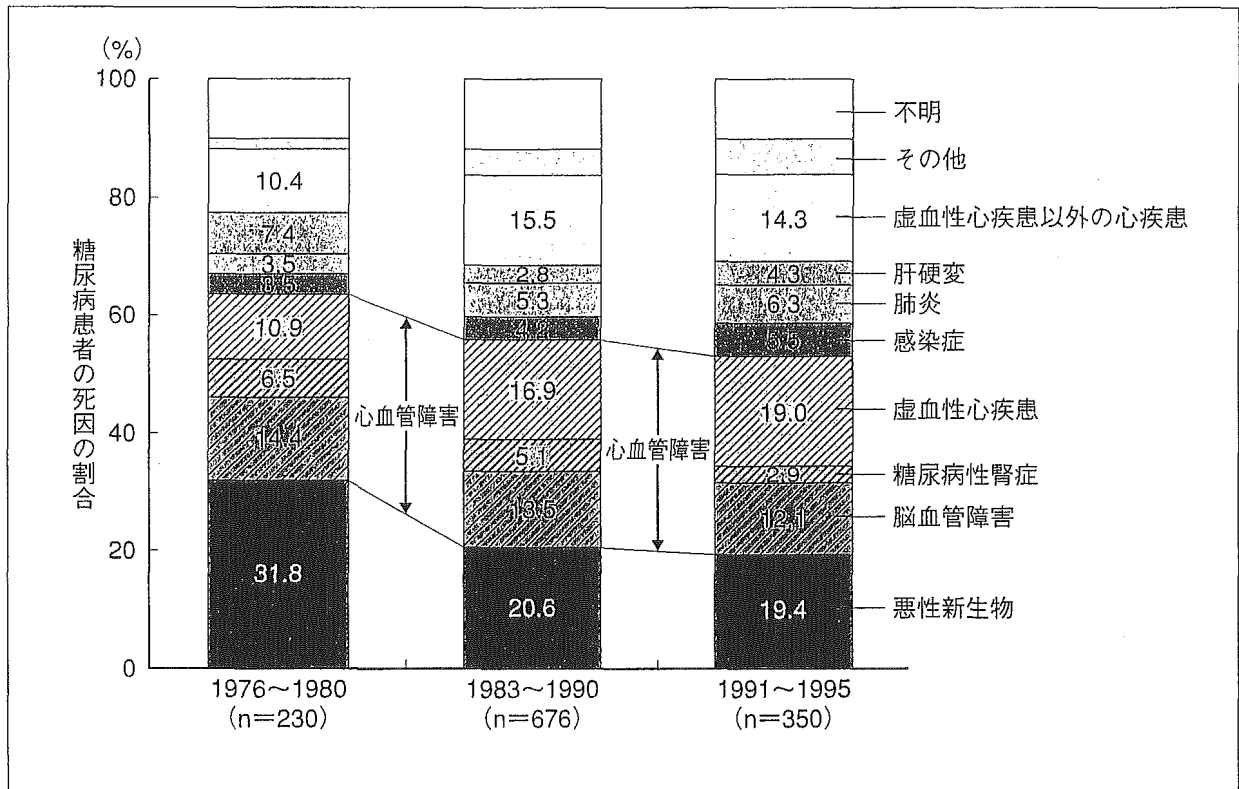
糖尿病患者は死亡リスクが高い

我が国では糖尿病患者の大半を2型糖尿病が占め、また近年増加の一途をたどっている。2型糖尿病患者における死亡リスクは、同年代の健常人に比べて1.5～3倍程度高い。725名(5.1%)の糖尿病患者を含む14,374名のコホートを対象として1971年から1993年にかけて行われた米国での検討によると、糖尿病患者の死亡リスクは非糖尿病患者と比較して25～44歳では3.6倍、45～64歳で2.2

* 千葉大学医学部附属病院 第二内科 ** 同 教授

キーワード：死因，心血管障害，動脈硬化，危険因子，集学的強化療法

図1 2型糖尿病患者の死因の推移 (文献³⁾より引用改変)



病院調査によると、虚血性心疾患による死亡が倍増している。

倍、65~74歳で1.5倍とそれぞれ高かった¹⁾。我が国でも1960年から1993年にかけて1,939名の糖尿病患者を対象とした追跡調査が行われ、その死亡リスクは一般集団の1.65倍に上ることが分かった。年齢層別の内訳では、35歳未満での4.8倍から65歳以上の1.5倍へと、米国の調査と同様に加齢とともにその差が少なくなる傾向を示した²⁾。

糖尿病患者に最も多い死因は
心血管障害である

糖尿病患者の生命予後を改善させるためには、その死に至る原因を明らかにする必要がある。前述の米国での検討では、死亡診断書に基づく死因調査が行われている。糖尿病患者のうちその死因として「虚血性心疾患」の記載があるものは全体の44.2%に上り、脳血管障害の25.1%、腎疾患の8.7%を含めると、糖尿病による死亡の少なくとも70%が

心血管障害に起因することが分かった¹⁾。さらに、年齢ごとに標準化した死因を比較すると、男女とも腎疾患による死亡が4~5倍、虚血性心疾患による死亡は3~3.5倍と、それぞれ糖尿病患者で多いことが示された。我が国における糖尿病患者の死因分析では、虚血性心疾患が12.6%、脳血管障害が14.5%、腎疾患が12.0%、悪性新生物が26.6%であったと報告されている²⁾。一般人口との比較による死亡リスクは、虚血性心疾患が3.33倍、脳血管障害が1.54倍、腎疾患では11.3倍、そして悪性新生物が1.48倍、それぞれ糖尿病患者で高くなっていた。

さらに、大学病院通院中に死亡した糖尿病患者の死因調査(1976~95年)を見ると、虚血性心疾患による死亡が経年代的に増加してきていることが分かる³⁾(図1)。

日本人の総死亡に占める死因としての「糖尿病」は、平成11年の調査では死因全体の