

## 解説

# 高齢者糖尿病における 認知機能障害の成因\*

明 壽 太 一\*\* 櫻 井 孝\*\* 横 野 浩 一\*\*

Key Words : diabetes, cognitive decline, the elderly, MRI

### はじめに

現在, 日本では超高齢社会を迎えるにあたり, 健康に生活できる社会の実現を図るため, 壮年死亡の減少, 痴呆や寝たきりにならずに生活できる期間(健康寿命)の延伸等を目標に健康日本21が推進されている。しかし, 痴呆患者は平成12年で150万人存在するといわれ, 65歳以上の高齢者の約7%を占める。この数は年々増加し, 2030年には300万人に達すると予想されている。

ところで, 高齢者疾患の特徴の1つは, 個々の高齢者が多臓器に複数の疾患をあわせもつことであり, 痴呆性高齢者でも多くの身体疾患を合併することが多い。75歳以上の後期高齢者では, これらの身体疾患による臓器機能障害からADLが低下し, 廃用症候群が助長され, 痴呆をきたす例がしばしばみられる。しかし, 60~70歳代で発症する痴呆症では, それまでの生活習慣や既存する生活習慣病に関連して発症することが多いことが近年, 久山町研究などから明らかになってきた<sup>1)</sup>。高血圧症が痴呆症の危険因子であることも示されており, 最近の大規模介入研究(SYST-EUR, PROGRESS)では, カルシウムチャンネル阻害薬, アンジオテンシン変換酵素阻害薬による降圧により, 脳血管性痴呆のみならず, アルツハイマー病の発症が抑制されることが示されている<sup>2)3)</sup>。一方, 糖尿病と痴呆症との関連についても, 多くの報告がみられている。

表1 2型糖尿病における認知機能障害(53~80歳)

	低下あり	低下なし	ND
注意-集中力	31.6%	26.3%	42.1%
前頭葉-遂行機能	15.8%	26.3%	57.9%
視覚性記憶	26.3%	26.3%	47.4%
言語性記憶	47.4%	31.6%	21.1%
精神運動性知能	15.8%	36.8%	47.4%
MMSE	15.8%	-	84.2%

(文献<sup>4)</sup>より改変引用)

そこで本稿ではその最近の知見をまとめ, 私どもの研究成果とあわせて概説する。

### 高齢者糖尿病の認知機能障害と痴呆

痴呆を合併しない糖尿病患者では非糖尿病患者に比して認知機能障害が認められる。海外の19編の文献(1985~1995)から内容を整理したStrachenらの報告(平均年齢53~80, n=20~140)によると, 痴呆を合併しない糖尿病患者の認知機能障害では, 注意-集中力の低下, 前頭葉-遂行機能の障害, 視覚性記憶また言語性の記憶低下, 精神運動性知能の低下, MMSE(一般的な知能検査)の低下が指摘されている(表1)<sup>4)</sup>。そのなかでも言語性記憶障害, 注意-集中力障害の頻度が高く, 次いで前頭葉-実行機能障害が多い。これらの結果は, わが国における高齢者糖尿病の認知機能に関する研究とも, おおむね結果は一致している。表2では, 上記の認知機能障害を検査する方法として, 代表的な神経心理

\* Mechanism of diabetic cognitive decline of the elderly.

\*\* Taichi AKISAKI, M.D., Takashi SAKURAI, M.D., Ph.D. & Koichi YOKONO, M.D., Ph.D.: 神戸大学大学院医学系研究科老年内科学(〒650-0017 神戸市中央区楠町7-5-1); Department of Internal and Geriatric Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe 650-0017, JAPAN

表2 認知機能検査—神経心理学的構造

	WAIS-R	MMSE	HDS-R	ADAS	CERAD	RBMT	WMS-R	WCST・ Stroop・ Trail	時計描画
言語									
側頭葉	類似, 理解, 知識, 単語								
頭頂葉		物品呼称 文の復唱		手指呼称 口頭命令	物品呼称 文の復唱				
前頭葉		口頭命令 書字命令 書字		口頭言語能力 聴理解 喚語困難	口頭命令 書字命令 書字				
			語想起		語想起				
エピソード記憶		単語再生 (直後・遅延)	単語再生 (直後・遅延)	単語再生 教示再生	単語再生 (直後・遅延 再生・再認)	単語再生 (直後・遅延)	単語再生 (直後・遅延)		
側頭葉			物品再生			持ち物場所再生 道順再生、用事再生 顔写真再認と氏名再生 線画再認(直後・遅延)	物語再生(直後・遅延) 単語対連合(直後・遅延) 図形対連合(直後・遅延) 図形再生(直後・遅延) 図形再認		
注意・遂行	数唱, 算数, 符号	数唱					数唱	★	(★)
前頭葉		連続引き算	連続引き算		連続引き算				
頭頂葉		見当識(時) 見当識(所)	見当識(時) 見当識(所)	見当識(時) 見当識(所)	見当識(時) 見当識(所)	見当識(時)	見当識(時) 見当識(所)		
		観念運動							
構成	積木, 組合せ (符号)	図形複写	図形複写 (観念運動)	図形複写	図形複写				★
視空間認知									
後頭葉	絵画完成 絵画配列								

WAIS-R: ウェクスラー成人知能検査改訂版, MMSE: Mini-Mental State Examination, HDS-R: 改訂長谷川式簡易知能評価スケール, ADAS: Alzheimer's Disease Assessment Scale, CERAD: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, RBMT: リババーモード行動記憶検査, WMS-R: ウェクスラー記憶評価検査改訂版, WCST: Wisconsin Card Sorting Test, Stroop: Stroop Test, Trail: Trail Making Test (文献より改変引用)

表3 2型糖尿病における痴呆の相対危険度

	血管性痴呆	アルツハイマー型痴呆
久山町研究(1995) <sup>1)</sup>	2.8(2.6~3.0)*	2.2(1.0~4.9)
Rotterdam study(1997)		M2.3(1.6~3.3)* F1.4(0.9~2.0)
British study(1998)		1.4(1.1~17.0)*
Rotterdam study(1999) <sup>10)</sup>	2.0(0.7~5.6)*	1.9(1.2~3.1)*
New York study(2001)	3.4(1.7~6.9)*	1.3(0.8~1.9)
Honolulu-Asia study(2002)	2.3(1.1~5.0)*	1.8(1.1~2.9)*
Canadian study(2002)	2.0(1.2~3.6)*	1.3(0.8~2.0)

Population-based cohort studyのみRelative risk(95%CI). \* $p < 0.05$

検査を示した。これらの症候と糖尿病のコントロール状況との関連は今のところ明らかでない。また壮年期から初老期の糖尿病患者にみられる認知機能低下は、日常生活に支障をきたす程度のものではないと考えられ、これまで広く注目されることはなかった。

しかし、近年の疫学的研究により、高齢者糖尿病では痴呆の合併が多いことが報告された。表3では高齢者糖尿病と、痴呆の2大原因である血管性痴呆とアルツハイマー型痴呆の合併リスクを相対危険度で示した。1996年の久山町研究にはじまり、いずれの報告でも血管性痴呆の相対危険度は2~3.5程度であり、統計学的な検定でも有意であった。またアルツハイマー型痴呆に関しても、相対危険度は1.3~2.3と高値であり、統計学的に有意とする報告が多い。なかでも、ロッテルダム研究では、インスリン使用者で痴呆の相対危険度が4.3と高いことが指摘されている<sup>9)</sup>。

これらの報告から、現在、高齢者糖尿病の認知機能障害は、痴呆症の早期症状ではないかとの視点から多くの関心を集めている。すなわち、高齢者糖尿病にみられる痴呆症(糖尿病性痴呆症 diabetic dementia)の成因、またその予防についての研究が、現在世界中で進められている<sup>9)</sup>。高齢者糖尿病の管理においては、これまでの血管合併症の進展予防のみならず、脳機能を守る視点が、今後重要であろう。

### 糖尿病患者の脳萎縮と血管病変について

糖尿病における頭蓋内変化については、種々

の検討がなされている。ここでは形態的な変化として、脳の萎縮と深部白質病変について述べたい。

#### 1. 脳萎縮について

加齢に伴う認知機能の低下では、言語性記憶・視覚性記憶の低下、注意力の低下がみられるが、言語能力は比較的よく保存される<sup>7)</sup>。海馬は記憶の形成に重要な部位として知られているが、Morrisonらによると、加齢により神経細胞が減少すると考えられてきた海馬においても、その数はほとんど減少しないと報告している<sup>8)</sup>。すなわち、加齢に伴う記憶力の低下は、単純に神経細胞の脱落だけでは説明できないことを示している。

糖尿病における脳萎縮と認知機能の関係については、数編の臨床研究がみられる。ロッテルダム研究では、糖尿病には至らないインスリン抵抗性を有している健常者で、すでに海馬の特異的な萎縮が認められており、糖尿病患者では海馬に加えて扁桃体の萎縮も認められると報告されている。また食後の高血糖は、記憶障害および海馬の萎縮と相関すると報告されている。以上から推察すると、高インスリン血症やその他インスリン抵抗性に関連するサイトカイン(TNF- $\alpha$ ・アディポネクチンなど)が影響している可能性も検討すべき課題と考える。

#### 2. 深部白質病変について

深部白質病変とは、広義には非皮質病変を指し、狭義には皮質下の白質病変を指す。深部白質病変white matter lesion(WML)の定義としては、頭部MRI画像によりT1強調画像で低~等信号、T2強調およびFLAIR画像で高信号を呈する

領域とされている。深部白質には、皮質間や皮質-基底核などをつなぐ神経線維や神経鞘細胞、血管などが主に存在する。病理学的には、虚血による細胞浮腫や血管周囲腔の拡大などがあり、サイズによってはこれらの鑑別が難しいことがある。また、深部白質病変と区別されるものとして、傍脳室周囲領域に認められるT1低～等信号、T2高信号の病変periventricular high intensity (PVH)がある。

PVHはWMLとともに、認知機能に対する影響が報告されている。WMLについては、解剖学的に脳のどの部分の病変が、どのような認知機能の低下をきたすかについて検討したものはほとんどみられない。しかしWML全体の体積の増加と認知機能障害は相関する<sup>9)10)</sup>。またPVHについても同様に、より程度の強いPVHでは、より認知機能の障害が認められる。わが国では、長寿科学研究班により高齢糖尿病患者を対象とした初めての大規模加入試験が実施されており、そのサブグループの認知機能の検討結果においても、WMLの体積やPVHの病変の程度と認知機能障害の関連が示唆されている<sup>11)</sup>。WMLやPVHが障害する神経線維については、主に前者がshort looped U fiberを、後者がlong tract nerveを障害する。WML・PVHとも認知機能障害をきたしうるが、より後の方が認知機能に対する影響が強いように思われる。その理由として、WMLは点で神経線維を障害しているのに対して、PVHは一定の広がりをもって神経線維を障害していることや、long tract nerveがより障害されやすくまた認知機能に重要な役割を担っていることに起因するのではないかと考える。

糖尿病の重要な血管合併症として、腎症・神経症・網膜症などの細小血管障害と、脳・心臓などの大血管障害がある。糖尿病の脳においては、アテローム血栓性脳梗塞が多く、また小動脈病変であるラクナ梗塞も多い。このため糖尿病における血管性痴呆のリスクも高く、非糖尿病の2.0～3.4倍であると報告されている(表3)。

一方、脳血管障害の危険因子の多くは、アルツハイマー型痴呆の増悪因子でもあることが近年報告されている。分子学的な検討では、脳虚血によりアルツハイマー病の発症にかかわるβ

アミロイド(AB)の代謝異常が進行することが示されている。すなわち、脳血管障害はアルツハイマー病に対し相加的に働き、認知機能を低下させるものと考えられている。

## 糖尿病患者の代謝因子の変化について

糖尿病における代謝性因子に起因すると思われる認知機能障害として、図1に示すようなものが考えられる<sup>12)</sup>。ここでは糖尿病とアルツハイマー病との関連、また高血糖、低血糖による神経障害の可能性について触れたい。

### 1. 糖尿病とアルツハイマー型痴呆の成因について

前述のように糖尿病患者では非糖尿病患者に比べて、およそ1.3～2.3倍程度のアルツハイマー型痴呆の危険度を認めている(表2)。アルツハイマー病は1907年に初老期に発症した女性患者でみられた進行性痴呆の臨牀と神経病理が初めて報告された。当初は初老期に発症するものに限られていたものの、現在では老人斑や神経原線維変化などのアルツハイマー病の脳病変をもつ老年痴呆も含めアルツハイマー型痴呆と呼ばれるようになってきている。アルツハイマー病の剖検脳では、老人斑および神経原線維変化の増加がみられる。老人斑を形成する主たる成分はAβであり、これは40～42個のアミノ酸からなるペプチドである。Aβは正常の脳でも産生されているが、Aβの除去機構が正常に作動しなくなり、病的な沈着が生じていると考えられている。これまで重合したAβが神経細胞に沈着することにより神経細胞死をひき起こすと考えられていた。しかし最近では神経細胞死をきたす以前から神経細胞のシナプスの障害をきたし、記憶障害が生じると考えられており、この時、神経毒性を有するAβは重合して沈着したアミロイド線維ではなく、Aβのオリゴマーであると考えられている<sup>13)</sup>。Aβオリゴマーの分解・除去にはAβの分解酵素であるinsulin degrading enzyme (IDE)<sup>14)</sup>、またはネプリライシン<sup>15)</sup>などの作用、また脳細血管を介した排泄機構が関与する<sup>16)</sup>。IDEは本来インスリンを分解する酵素として発見され、肝臓、赤血球のほか中枢神経系にも多く発現している<sup>17)</sup>。中枢神経系ではインスリンのほか、Aβの代謝を

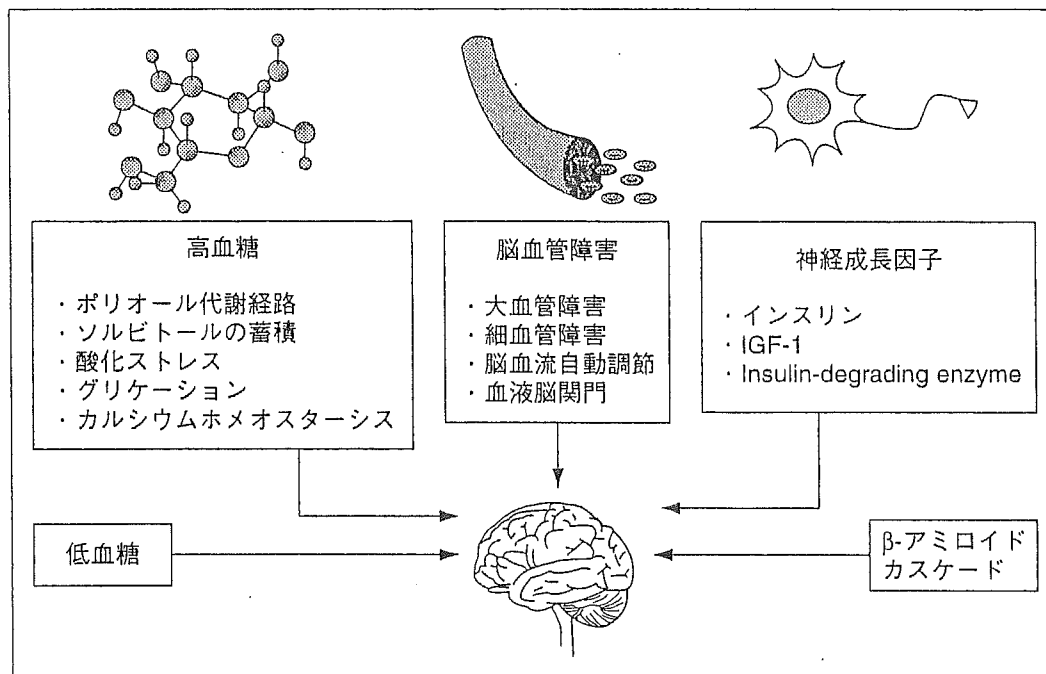


図1 糖尿病の認知機能に影響する因子 (文献<sup>12)</sup>より改変引用)

担っていると考えられる。一方、糖尿病患者において、インスリン使用者では経口血糖降下薬を使用している患者よりアルツハイマー型痴呆の合併頻度が高いという報告がある<sup>10)</sup>。これらの知見から、脳内でインスリン濃度が増加すると、IDEを競合阻害することによりβアミロイド分解が抑制され、その結果βアミロイドの蓄積が促されるのではないかという仮説が提唱されている。この仮説に基づき、現在、精力的に分子生物学的研究が進められている。

糖尿病とアルツハイマー病の合併の成因については、IDE仮説のほかにもglycogen synthase kinase (GSK-III)とタウ蛋白過剰リン酸化との側面、またadvanced glycation end products (AGE)の関与、また酸化ストレスの関与(後述)等が考えられている。

## 2. 高血糖

糖尿病の血糖コントロールが不良であると、脳も慢性的な高血糖に曝される。高血糖状態が長く続くと、脳でも非酵素的な蛋白の糖化反応が進み、その結果ポリオール代謝経路を介して酸化ストレスの原因となる脂肪の過酸化やフリーラジカルの増加が引き起こされる。これらの酸化ストレスは、脳でも神経細胞の虚血や神経細胞のアポトーシスの誘因となることが報告され

ている<sup>18)~22)</sup>。一方、アルツハイマー病脳では、非酵素的糖化蛋白に対する受容体(RAGE)が増加しているとする報告もあり<sup>23)</sup>、これが老人斑の形成を増加させると考えられる。

また高血糖を改善することにより、注意・集中力や学習能力が一部改善するという報告もみられる<sup>24)</sup>。一般に高齢者糖尿病では、低血糖の予防や慢性血管合併症の発生年数と余命との比較などから、血糖はやや高めにコントロールされることが多い。高齢者糖尿病の脳を守るという視点から、低血糖は可及的に避けるべきであるが、同時にできるだけ高血糖は是正する必要があると考えられる。しかし、どの程度の血糖コントロールが許容されるかについて、いまだエビデンスはみられない。今後、より大規模な前向き介入研究での解析が必要であろう。

## 3. 低血糖

高齢者糖尿病において、インスリンや経口血糖降下薬を用いて治療する際に、注意すべき副作用として低血糖がある。とくに高齢者糖尿病では、低血糖による動悸・冷汗などの交感神経症状をきたさない無自覚低血糖がしばしばみられ、低血糖が遷延するため認知障害の原因となる。

われわれは以前、成熟した神経細胞は、正常状態では主にグルコースをエネルギー源として

使用しているが、そのなかでも海馬、大脳基底核、大脳皮質などの神経細胞は小脳や脳幹の神経細胞に比べて低酸素、低グルコースに弱いことを示した<sup>25)</sup>。このため低血糖が遷延したり、繰り返されたりすると、海馬や辺縁系の記憶回路が障害され、記憶・注意などの脳機能障害をきたす。臨床研究では、5回以上の重症低血糖を経験すると認知機能が低下しやすいという報告<sup>26)</sup>、1回の重症低血糖でも、3日後まで注意力低下し1か月後までうつ状態が続くという報告<sup>27)</sup>、そのほかにも低血糖と認知機能障害の関係が多数報告されている<sup>28)~29)</sup>。いずれにしても低血糖は、中枢神経機能の維持に不利であり、とくに高齢者糖尿病では可及的に避けるべきである。

## 文 献

- 1) Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, et al. Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population : the Hisayama Study. *Neurology* 1995 ; 45 : 1161.
- 2) Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomized double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998 ; 352 : 1347.
- 3) Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003 ; 163 : 1069.
- 4) Strachen MW, Ewing FM, Deary IJ, et al. Is type 2 diabetes associated with an increased risk of cognitive dysfunction? A critical review of published studies. *Diabetes Care* 1997 ; 20 : 438.
- 5) Stolk RP, Breteler MM, Ott A, et al. Insulin and cognitive function in an elderly population. The Rotterdam Study. *Diabetes Care* 1997 ; 20 : 792.
- 6) 櫻井 孝. 高齢者糖尿病と認知機能障害. *Diabetes Frontier* 2002 ; 13 : 337.
- 7) 高山 豊. 痴呆の早期発見のためのスクリーニング検査に求められる条件. *老年精神医学会雑誌* 2003 ; 14 : 13.
- 8) Morrison JH, Hof IR. Life and death of neurons in aging brain. *Science* 1997 ; 278 : 412.
- 9) Ott A, Stolk RP, Hofman A, et al. Association of diabetes mellitus and dementia : the Rotterdam study. *Diabetologia* 1996 ; 39 : 1392.
- 10) Ott A, Stock RP, van Harskamp F, et al. Diabetes Mellitus and the risk of dementia. The Rotterdam Study. *Neurology* 1999 ; 53 : 1937.
- 11) 明壽太一, 櫻井 孝, 横野浩一, ほか. 高齢者糖尿病の認知機能の変化に関する前向き介入研究(会). *糖尿病* 2004 ; 47 Suppl 1 : s-171.
- 12) Willem HG, Greet JB. Cognition and synaptic plasticity in diabetes mellitus. *Trends Neurosci* 2000 ; 23 : 542.
- 13) Walsh DM, Klyubin I, Fadeeva JV, et al. Natural secreted oligomers of amyloid  $\beta$  protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation *in vivo*. *Nature* 2002 ; 416 : 535.
- 14) Kurochkin IV, Goto S. Alzheimer's  $\beta$ -amyloid peptide specifically interacts with and is degraded by insulin degrading enzyme. *FEBS Lett* 1994 ; 345 : 33.
- 15) Iwata N, Tsubuki S, Takaki Y, et al. Metabolic regulation of brain A $\beta$  by neprilysin. *Science* 2001 ; 292 : 1550.
- 16) Weller RO, Yow HY, Preston SD, et al. Cerebrovascular disease is a major factor in the failure of elimination of Abeta from the aging human brain : implications for therapy of Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci* 2002 ; 977 : 162.
- 17) Akiyama H, Yokono K, Shii K, et al. Natural regulatory mechanisms of insulin degradation by insulin degrading enzyme. *Biochem Biophys Res Commun* 1990 ; 16 : 1325.
- 18) Ceriello A, Quatraro A, Guigliano D. Diabetes mellitus and hypertension : the possible role of hyperglycemia through oxidative stress. *Diabetologia* 1993 ; 36 : 265.
- 19) Mercuri F, Quagliari L, Ceriello A. Oxidative stress evaluation in diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2000 ; 2 : 589.
- 20) Lipinski B. Pathophysiology of oxidative stress in diabetes mellitus. *J Diabetes its Complicat* 2001 ; 15 : 203.
- 21) Opara EC. Oxidative stress, micronutrients, diabe-

- tes mellitus and its complications. *J R Soc Health* 2002 ; 122 : 28.
- 22) Sima AAF. New insights into the metabolic and molecular basis for diabetic neuropathy. *Cell Mol Life Sci* 2003 ; 60 : 2445.
- 23) Yan SD, Chen X, Fu J, et al. RAGE and amyloid- $\beta$  peptide neurotoxicity in Alzheimer's disease. *Nature* 1996 ; 382 : 685.
- 24) 荒木 厚. 高齢者糖尿病の管理のあり方. *内分泌・糖尿病科* 2003 ; 16 : 305.
- 25) Sakurai T, Yang B, Takata T, et al. Synaptic adaptation to repeated hypoglycemia depends on the utilization of monocarboxylates in guinea pig hippocampal slices. *Diabetes* 2002 ; 51 : 430.
- 26) Langan SJ, Deary IJ, Hepburn DA, et al. Cumulative cognitive impairment following recurrent severe hypoglycemia in adult patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabetologia* 1991 ; 34 : 337.
- 27) Strachan MW, Deary IJ, Ewing FM, et al. Recovery of cognitive function and mood after severe hypoglycemia in adults with insulin-treated diabetes. *Diabetes Care* 2000 ; 23 : 305.
- 28) Bale RN. Brain damage in diabetes mellitus. *Br J Psychiatry* 1973 ; 122 : 337.
- 29) Deary IJ, Crawford JR, Hepburn DA, et al. Severe hypoglycemia and intelligence in adult patients with insulin-treated diabetes. *Diabetes* 1993 ; 42 : 341.

\*

\*

\*

## 認知機能障害

向田善之 櫻井 孝 横野浩一

### Cognitive dysfunction and dementia associated with elderly diabetes

Yoshiyuki Kouta, Takashi Sakurai, Koichi Yokono  
Department of Internal and Geriatric Medicine,  
Kobe University Graduate School of Medicine

#### Abstract

Diabetes mellitus and cognitive decline are major public health concerns among the elderly. In diabetic subjects without dementia, certain cognitive domains are impaired, such as memory, attention, and executive/frontal lobe function (diabetic cognitive dysfunction). Recent epidemiological studies have suggested that diabetes increases the risks for vascular dementia as well as Alzheimer's disease. There are accumulating evidences that indicate biological linkage between impaired brain glucose metabolism homeostasis and cognitive decline. Diabetes may cause serious brain damages through several mechanisms and induce a variety of cognitive decline. Most critical issue to be resolved is to identify the mechanism of dementia leading from diabetic cognitive dysfunction. Once elderly diabetics had severe cognitive decline, effective treatment of diabetes were hardly obtained. Thus, diabetic cognitive decline should be considered as an important comorbidity of the elderly diabetes and long-term management of hyperglycemia is required from a view point to sustain healthy brain function. In this short review, we are summarizing the clinical features and current biological findings of diabetic cognitive decline. Also, we introduce the comprehensive treatment of demented diabetic elderly, including therapeutic strategy, nursing and care.

**Key words:** diabetes, cognitive dysfunction, dementia, hyperglycemia, brain

#### はじめに

我が国では人口の高齢化が急速に進行し、認知障害・痴呆症を有する高齢者が増加している。従来の調査によれば、老年期痴呆の有病率は軽度例を含めて約4-6%、中等度以上に限ると約2-3%とされてきた。しかし近年の我が国の調

査では7-10%の報告がみられるようになっており、人口の高齢化に伴い痴呆症の患者が増加していることが明らかになっている<sup>1)</sup>。現在約189万人の患者が罹患しているとされるが、2030年には300万人に達すると推定されている<sup>2)</sup>。痴呆の2大疾患は血管性痴呆とAlzheimer病であることには疑いの余地はないが、高齢者



表 1 耐糖能異常と認知機能障害(文献<sup>6)</sup>より改変引用)

	NGT	IGT	p value
Mini-Mental State Examination	26.6±2.3	25.9±3.0	0.012
Buschke Selective Reminding Test (long-term memory)	23.5±11.8	22.1±12.6	0.026

NGT : normal glucose tolerance, IGT : impaired glucose tolerance

表 2 2型糖尿病と痴呆の病型による相対危険度(95% CI)<sup>7)</sup>

	Alzheimer 痴呆	血管性痴呆	その他
2型糖尿病全体	1.3(0.9-1.9)	2.1(1.1-4.0)	1.1(0.4-2.9)
薬物治療なし	1.3(0.8-2.0)	1.1(0.4-3.2)	1.5(0.5-4.4)
経口糖尿病薬	1.3(0.6-2.0)	3.2(1.4-7.4)	no cases
インスリン治療	2.8(1.0-8.0)	5.4(1.2-23.8)	3.5(0.4-27.0)

では純粋な変性疾患としての Alzheimer 病より、何らかの血管障害を合併した Alzheimer 病が多くみられる。近年、血管性痴呆と Alzheimer 病の境界について多くの関心が集まっている。

一方、糖尿病も加齢とともに増加し、70歳代では男性 21.3%、女性 15.5%と高率にみられる<sup>3)</sup>。糖尿病は心臓・その他の大血管、また網膜・末梢神経・腎臓といった臓器に血管合併症を引き起こすが、近年、糖尿病は痴呆症のリスクであることが明らかとなった。すなわち、糖尿病は脳血管障害から生じる血管性痴呆のみならず、Alzheimer 病の危険因子でもあることが疫学研究から明らかとなった。‘薬剤コンプライアンスが悪い’、‘食事療法が守れない’など、これまで高齢者だから仕方がないと見逃されてきた療養上の問題点を、認知障害、痴呆症の立場から、見直すべき時が来たと思われる。

本稿では高齢者糖尿病の認知障害、痴呆症について、その概略を紹介するとともに、今後の診療、研究での問題点・対策について簡単に解説する<sup>4)</sup>。

### 1. 高齢者糖尿病と認知障害と痴呆症

痴呆症を合併していない高齢糖尿病でも、非糖尿病に比べて認知機能は低下している<sup>5)</sup>。糖尿病では、注意力・前頭葉機能、記憶の低下

など様々な脳機能の低下が報告されており、耐糖能障害の段階から認知障害があるとされる<sup>6)</sup>(表 1)。しかしこれらの認知障害の程度は比較的軽度であり、多くの症例では糖尿病の療養の支障となるほどではない。しかし一部の高齢者糖尿病では、内服管理を忘れる、インスリン自己注射に失敗が多いなどの原因となることもある。

糖尿病と痴呆症の合併については、これまで多くの疫学研究が報告されている。1996年に発表されたロッテルダム研究では、2型糖尿病患者では対照と比較して痴呆発症の相対危険度が 1.3 と有意に高いという結果を認めた<sup>7)</sup>。特にインスリン治療中の高齢者糖尿病患者では痴呆が有意に多いことが関心を集めた(表 2)。国内では、久山町研究で 828 人を対象とした縦断研究が行われており、糖尿病の痴呆症に対する相対危険度は Alzheimer 型痴呆で 2.2 倍、血管性痴呆で 2.8 倍と高かった<sup>8)</sup>。これらの結果は人種差にかかわらず、糖尿病は痴呆症の危険因子であることを示唆している。

これらの疫学研究を総括すると、糖尿病では血管性痴呆の合併は有意に高値であり、相対危険度が 2.0-3.4 倍とするものが多く、Alzheimer 型痴呆に関しても相対危険度が 1.3-2.2 倍であり、有意な合併を示すものが多い。

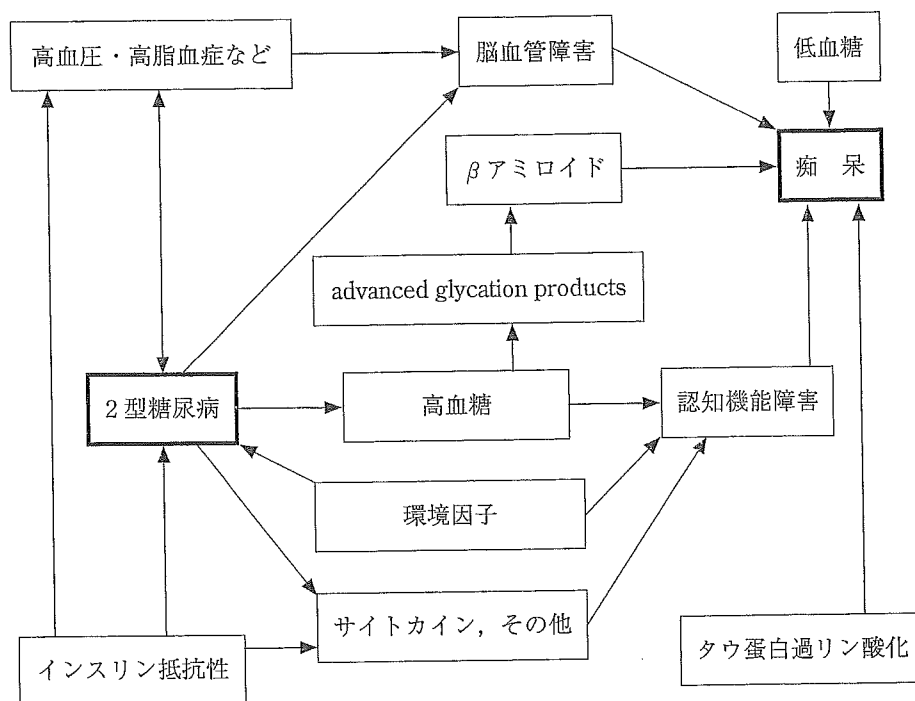


図1 2型糖尿病と認知障害, 痴呆との関係(文献<sup>4)</sup>より改変引用)

## 2. 糖尿病患者における痴呆の発症機序

高齢者糖尿病の脳に影響を及ぼす因子として、血管性因子、低血糖、高血糖、酸化ストレスなどの代謝因子、インスリンなどのサイトカイン、また Alzheimer 病では脳内でのアミロイド代謝異常が重要である。更にアポ蛋白 E の遺伝子多型、インスリン分解酵素 (IDE) などの遺伝的な素因が関与する可能性も想定されている。

血管性痴呆については、大血管病変、またラクナー梗塞や皮質下の虚血性病変の原因となる小血管病変により、皮質性痴呆、皮質下性痴呆が発症する。脳血管障害を来す原因として、主幹動脈の動脈硬化病変に加え、マイクロアテロームの形成、血管内皮機能の低下、血液凝固・線溶系の異常、脳血流自動調節の障害、脳血管関門の障害などが重要であろう。

Alzheimer 病脳では老人斑の沈着と神経原性変化が知られている。老人斑は 40-42 個のアミノ酸の重合により構成される  $\beta$  アミロイドペプチドが凝集して形成される。神経毒性をもつ  $\beta$  アミロイドペプチドの直接的な作用によりシナプス機能は低下し、また神経変性・脱落から、

脳は萎縮し脳機能は徐々に低下する。最近の細胞・分子レベルの研究により、虚血による細胞障害と  $\beta$  アミロイドによる神経障害は互いに作用し、また相加的に細胞傷害を来することが示されている。Alzheimer 病を合併した糖尿病では、 $\beta$  アミロイドの代謝異常が様々に修飾され、細胞障害を来することが考えられている。高血糖による血管内皮の障害、advanced glycation end-product (AGE) の蓄積、酸化ストレスの増加、アンチオキシダントの減少、Alzheimer 病でのインスリン抵抗性の亢進、glycogen synthase kinase (GSK) によるタウ蛋白の過剰リン酸化、IL-6 をはじめとする炎症性サイトカインの関与などが仮説として検証されている (図 1)<sup>4)</sup>。今後の研究による解明が待たれる。

## 3. 痴呆と糖尿病を合併した高齢者の管理について

痴呆症と糖尿病の合併を考えるとき、痴呆性疾患がもともとあり、その後糖尿病が合併したケースと、成年期に発症した糖尿病が高齢化し、その後痴呆性疾患が合併したケースに分ける必要がある。高齢発症の糖尿病では、血管合併症

の進行が緩徐であることが多く、その療養では過度の高血糖、低血糖、あるいは感染症に対する対策が中心となる。しかし後者においては、既に細小血管合併症や動脈硬化性病変が存在し、ADLが低下していることが多く、痴呆症の合併により糖尿病自体の療養が困難となることがある。高齢者糖尿病が認知障害を合併すると、食事療法、運動療法の遵守、薬剤コンプライアンスが悪化し、食事の過剰摂取、インスリン注射の誤使用などにより、高度の高血糖や脱水、あるいは低血糖を起こす可能性がある。低血糖が持続すると認知障害が進行する。βアミロイド毒性は低血糖により増長するとの報告もあり、低血糖は可及的に避けるべきである。また痴呆では低血糖、高血糖の症状が明確でないことも多く、家族、社会の見守りが必要となる。今後、経済面、社会福祉面を含めた包括的な管理が求められている。

また近年注目されているメタボリック症候群などの生活習慣病の重積と認知機能との関連についても注目される場所である。

#### 4. 予防、治療について

高齢者糖尿病がいったん痴呆症を合併すると、その治療は限られてしまう。すなわち、痴呆症への進展予防が重要であり、軽い記憶障害はあっても痴呆にいたらない時期をいかに延長できるかが課題である。高齢者糖尿病の脳の器質的な変化を予防するためには、血圧、脂質、糖代謝などの危険因子の管理、適切な運動などの生活習慣の改善が重要である。最近の研究では有酸素運動は心肺機能を改善するばかりでなく、認知機能の低下をも減少させることが明らかに

なってきた。脳を守る降圧薬として、カルシウム拮抗薬、アンジオテンシンⅡ受容体阻害薬、アンジオテンシン変換酵素阻害剤の脳保護作用が示唆されている<sup>9,10</sup>。またスタチンにも脳保護作用が期待されている<sup>11,12</sup>。

Alzheimer病ではアセチルコリンエステラーゼ阻害薬である塩酸ドネペジル(アリセプト®)を用いる。初期に使用することで、より認知障害の進行が抑制できることが期待される。現在、新しいAlzheimer病の治療薬の治験が進行しているが、高齢者糖尿病での結果については不明である。βアミロイドに対するワクチン療法は根治的療法として期待されているが、6%にT細胞活性化による自己免疫性脳炎の副作用がみられたため現在治験が中断した状況にある<sup>13,14</sup>。現在、副作用を抑えた経口ワクチンが開発中であり、その効果に大いに期待したい。

#### 5. ま と め

高齢者糖尿病の認知障害・痴呆症については、近年急速に知見が集まり、解明が進められている。いったん、痴呆を合併すると患者本人のQOLのみならず、家族の介護負担は多大なものとなる。痴呆症は高齢者糖尿病の新たな合併症として位置づけられるべきものであり、成年期から脳を守るために、糖尿病をいかに管理するかの視点が重要である。今日、内科医は糖尿病性腎症の進展予防のために、アンジオテンシンⅡ受容体阻害薬、アンジオテンシン変換酵素阻害剤などの降圧薬を一般的に用いる。今後、脳に対しても、長い生活習慣病の経過の中で蓄積する脳の器質的な障害を軽減するための方策がまさに求められている。

#### ■ 文 献

- 1) 浦上克哉ほか：老年期痴呆の疫学。日内会誌 94(8)：1467-1472, 2005.
- 2) 明寿太一：高齢者糖尿病における認知機能障害の成因。内分泌・糖尿病科 20：81-87, 2005.
- 3) 黒原みどり：糖尿病合併高齢者高血圧。日本臨牀 63(6)：1052-1060, 2005.
- 4) 篠原幸人：糖尿病と痴呆。成人病と生活習慣病 34(4)：507-511, 2004.
- 5) Strachan MW: Is type II diabetes associated with an increased risk of cognitive dysfunction? A critical review of published studies. Diabetes Care 20(3)：438-445, 1997.
- 6) Vanhanen M, et al: Cognitive function in an elderly population with persistent impaired glucose tolerance. Diabetes Care 21(3)：398-402, 1998.

- 7) Ott A, et al: Association of diabetes mellitus and dementia; The Rotterdam Study. *Diabetologia* **39**: 1392-1397, 1996.
- 8) Yoshitake T, et al: Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimers disease in a defined elderly Japanese population: The Hisayama Study. *Neurology* **45**: 1161-1168, 1995.
- 9) William B: Update on the drug treatment of hypertension in patients with cardiovascular disease. *Am J Med* **118**(7): 695-705, 2005.
- 10) Fournier A: Cerebroprotection mediated by angiotensin II: a hypothesis supported by recent randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* **21**(8): 1343-1347, 2004.
- 11) Kang S, et al: Effects of statin therapy on the progression of carotid atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* **177**(2): 433-442, 2004.
- 12) Amarenco P, et al: Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* **35**: 2902-2909, 2004.
- 13) Hock C, et al: Antibodies against beta-amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neuron* **38**: 547-554, 2003.
- 14) Gilman S, et al: Clinical effects of A $\beta$  immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology* **64**: 1553-1562, 2005.

No.8

FEBRUARY  
2006

DEMENTIA  
**D & N**  
NICOTINE  
ACETYLCHOLINE  
RECEPTOR  
TRENDS

監修 広島大学名誉教授 中村 重信

**CONTENTS**

**DEMENTIA INTERFACE**

神戸大学大学院医学系研究科  
環境応答医学講座講師

保田 稔

筑波大学大学院人間総合科学研究科  
病態制御医学専攻神経病態医学分野教授

玉岡 晃

**NICOTINE LECTURE**

アルツハイマー病とアセチルコリン系およびニコチン性受容体(生体での検討)

京都大学大学院薬学研究科創薬神経科学講座講師

木原 武士 ほか

**DEMENTIA TOTAL MANAGEMENT**

認知症の早期診断・合併症管理

一患者と患者家族に対するケアのコツ

合併症のある認知症患者への対応(1) 糖尿病

神戸大学大学院医学系研究科成育医学講座老年内科学分野

芳野 弘 ほか

## Dementia Total Management

## 認知症の早期診断・合併症管理—患者と患者家族に対するケアのコツ

企画:杏林大学医学部高齢医学教授 鳥羽 研二

## 合併症のある認知症患者への対応

## 1) 糖尿病

神戸大学大学院医学系研究科成育医学講座老年内科学分野/教授\*  
芳野 弘・櫻井 孝・横野 浩一\*

## はじめに

認知症では、さまざまな療養上の問題が生じる。認知症の前期～中期では記憶、見当識障害などに伴う薬剤管理の困難、判断能力の低下が問題となり、後期となると広範な認知機能の低下に伴い日常生活動作が制限され、家族の介護負担は多大なものとなる。一方、糖尿病は全身に多彩な合併症をきたす疾患であり、認知症性疾患に糖尿病が合併すると、実に全人的な問題点を考慮せねばならない。

認知症と糖尿病の合併を考えると、多くが70歳以降に発症する認知症性疾患から遅れて発症する高齢者糖尿病と、成年期に発症して経過の長い糖尿病が高齢化して、その後認知症性疾患が合併したものに分ける必要がある。高齢発症の糖尿病では、血管合併症の進行が緩徐であることが多く、その療養では過度の高血糖、低血糖、あるいは感染症に対する対策が中心となる。しかし後者においては、すでに細小血管合併症や動脈硬化性病変が存在し、日常生活動作(ADL)が低下していることが多く、認知症の合併により糖尿病自体の療養が困難となることがある。そこで本稿では糖尿病の経過中に認知症性疾患を合併した高齢者の療養を中心に、その問題点と対策についてまとめたい。

## 糖尿病の認知障害と認知症

高齢糖尿病患者では、非糖尿病高齢者に比べて認知機能が低下していることが知られている。注意力、前頭葉機能、記憶の低下などさまざまな認知能の低下が生じるが、その程度は比較的軽度であり、多くは糖尿病の療養の支障となるものではない。しかし経口血糖降下薬の内服管理

を忘れる、インスリン自己注射に失敗が多いなどのエピソードの原因となることもある。

糖尿病と認知症の合併については、これまでに多くの疫学研究が報告されている。いずれの研究でも血管性認知症の合併は有意に高値である。最近の前向きコホート研究の結果では、アルツハイマー病の合併も高いことが報告されている。1999年のロッテルダム研究では、特にインスリン使用者で認知症の発症が高いことが報告され、多くの関心を集めている<sup>1)</sup>。すなわち、糖尿病は認知症の危険因子であるとする立場から、糖尿病の認知障害から認知症に至るプロセスについて、多くの研究が世界中で進行している。

## 糖尿病に伴う認知障害、認知症の発症機序と予防

高齢者糖尿病患者の脳には図1に示したさまざまな要因が脳機能を修飾しているものと考えられる<sup>2)3)</sup>。①低血糖、②高血糖に伴う代謝障害、③脳血管障害、④インスリン、IGF-1などの成長因子の作用、⑤βアミロイドカスケードなどが想定される。低血糖は重要で、大脳皮質、大脳基底核、海馬などの神経細胞は低酸素、低グルコースに対して脆弱である。成人では低血糖に陥ると、動悸、冷汗などの交感神経症状により低血糖を自覚するが、低血糖を繰り返す患者や高齢者では、交感神経症候が欠如し、いきなり意識障害、認知障害として気づかれることがある(無自覚低血糖)。認知症を合併した高齢者糖尿病患者では低血糖の訴えも曖昧であることが多く、低血糖が遅延すると脳機能は急速に低下することがある。

高血糖が持続すると脳内でもポリオール代謝経路、酸化

ストレス、グリケーションなどの糖代謝異常が進行する。これらの代謝異常はアルツハイマー病の発症機序の1つとしても指摘されており、高血糖の持続は脳機能を低下させることが想定される。また高齢者糖尿病では脳の大血管、小血管に多様な病変をきたし、神経組織は低酸素に陥りやすい。糖尿病では脳出血の頻度はむしろ低下しているが、脳血栓症、ラクナ梗塞は増加する。その予防には血压管理が重要であるが、脳血管の狭窄性病変を十分に把握したうえで適正な血压コントロールが求められる。特に後期高齢者では拡張期血压の低下は認知障害のリスクであるとの報告もあり、過度の降圧療法には注意を要する。

近年、アルツハイマー病と血管性認知症の危険因子がほぼ共通していることが明らかとなった。アルツハイマー病の原因となる $\beta$ アミロイドカスケードは低酸素、高血糖、高コレステロール、また高血圧と関連する。すなわち、糖尿病のみならず、合併する代謝異常、血圧、食生活の改善は、認知症の発症を抑制することが期待される。現在多くの医師が糖尿病性腎症の進行を抑制するためにACE阻害薬を処方するのと同じく、高齢者糖尿病の脳機能を守るためにいかなる治療を

行うべきか、一定の指針が提言されることが期待されている。

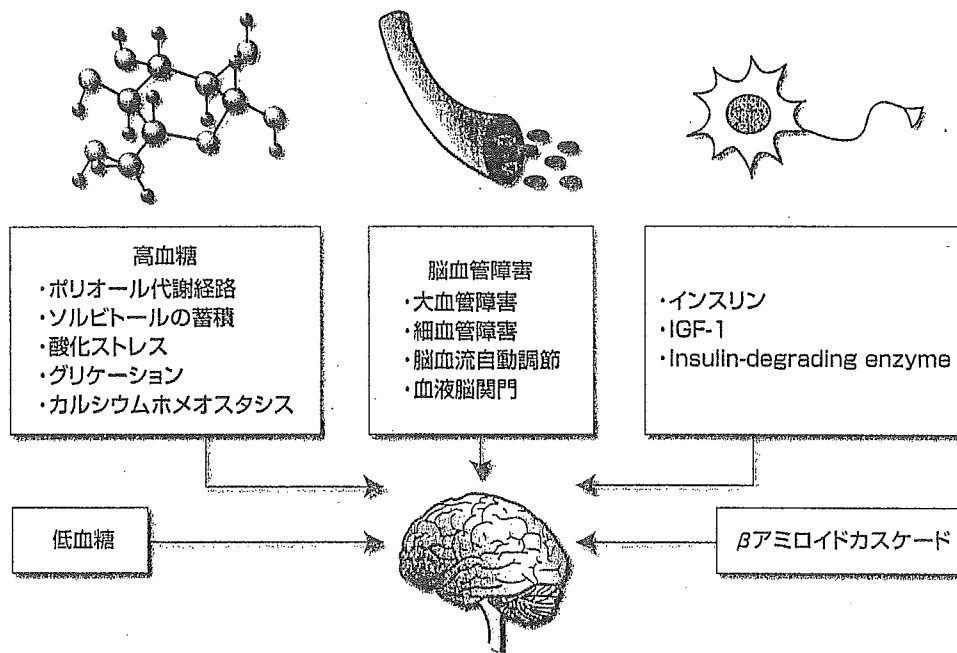
### 糖尿病性認知症患者への対応

高齢者糖尿病で認知症を合併した患者の療養では、個々の疾患の治療を行うのみではなく、身体的、精神的、社会的な問題が重要である。これらの問題点をもれなく評価するための手段として、高齢者総合機能評価は有用である。高齢者総合機能評価を行い、問題点を整理してその対策を包括的に考える。患者の療養におけるキーパーソンを特定し、主治医を中心とし、精神科医、看護師、薬剤師、栄養士、理学療法士などのコメディカルからなるチーム医療を実践することが重要である。糖尿病性認知症患者の医療の質を向上させることは、患者のQOLを改善し、家族の介護負担を軽減させるのみならず、医療経済の効率改善にも強く寄与する。

#### 文 献

- 1) Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, et al : Diabetes mellitus and the risk of dementia ; the Rotterdam Study. *Neurology* 53 : 1937-1942, 1999
- 2) 櫻井 孝 : 高齢者糖尿病と認知機能障害. *Diabetes Frontiers* 13 (3), 337-340, 2002
- 3) 横野浩一、櫻井 孝 : 高齢者糖尿病の治療と研究. *日老医誌* 41 : 369-371, 2004

図1 高齢者糖尿病とアルツハイマー病



ORIGINAL ARTICLE

# Differential gait kinematics between fallers and non-fallers in community-dwelling elderly people

Hiroshi Chiba,<sup>1</sup> Satoru Ebihara,<sup>1</sup> Naoki Tomita,<sup>1</sup> Hidetada Sasaki<sup>1</sup>  
and James P Butler<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Geriatric and Respiratory Medicine, Tohoku University School of Medicine, Sendai, Japan; and <sup>2</sup>Physiology Program, Harvard School of Public Health, Harvard University, Boston, USA

**Background:** To test the hypothesis that minimum toe clearance and maximum angular inclination of the sole relative to the floor during the swing phase of gait and the maximum lateral sway of the trunk relative to lateral foot separation discriminate fallers from non-fallers in the elderly.

**Methods:** We studied 25 community-dwelling elderly subjects with a history of two or more falls in the previous year and 31 age- and sex-matched controls with no such history. Studies were conducted in the Gait Laboratory, Tohoku University School of Medicine, Sendai, Japan. Subjects were asked to walk normally, during which time we made three-dimensional kinematic spatial and temporal gait measurements using a motion capturing system with reflective markers defining different segments of trunk and limbs.

**Results:** The toe clearance of fallers ( $12.0 \pm 0.7$  mm, mean  $\pm$  SE) was significantly smaller than non-fallers ( $15.2 \pm 1.0$  mm) ( $P < 0.001$ ). The maximal sole inclination of fallers ( $7.4 \pm 0.8^\circ$ ) was significantly smaller than non-fallers ( $14.3 \pm 0.9^\circ$ ) ( $P < 0.001$ ). The lateral sway ratio (lateral excursion of trunk center relative to the mediolateral separation of the feet) was significantly larger in fallers ( $0.23 \pm 0.01$ ) compared with non-fallers ( $0.18 \pm 0.01$ ) ( $P < 0.002$ ).

**Conclusions:** These results support the idea that impairment in toe clearance, maximal sole inclination and dynamic trunk sway reflect quantifiable mechanisms that may predispose elderly individuals to falling, and that these kinematic measurements may be clinically useful in identifying patients at risk of falling and monitoring changes in gait patterns, and may lead to effective interventions to prevent falls.

**Keywords:** falls, gait analysis, kinematics, toe clearance, tripping.

## Introduction

Falls are a major cause of morbidity and mortality among older people.<sup>1-3</sup> Approximately one-third of community-dwelling older people and one-half of nursing home residents experience at least one fall

annually.<sup>4-6</sup> Falls often lead to serious injuries such as hip fractures, resulting in hospitalization, confinement to bed or death.<sup>2,3,7</sup> In light of the significant social and economic ramifications of this important public health problem, interventions aimed at identifying and reducing fall risks are being proposed and clinically tested with varying degrees of success.<sup>6,8-14</sup> The wide-ranging effects of falls and the potentially high cost of these interventions necessitate identification and targeting those persons at a greater risk of falling.<sup>3</sup>

Falls in community-dwelling older adults have been reported to be associated with a number of risk factors

Accepted for publication 8 December 2004.

Correspondence: Satoru Ebihara, MD, PhD, Department of Geriatric and Respiratory Medicine, Tohoku University School of Medicine, Seiryō-machi 1-1, Aoba-ku, Sendai 980-8574, Japan.  
Email: s\_ebihara@geriat.med.tohoku.ac.jp



such as visual impairment,<sup>15</sup> cognitive decline,<sup>7</sup> use of four or more prescription medications and environmental hazards.<sup>16,17</sup> However, the etiology of falls still remains unclear since it is often difficult to obtain a precise history of the situation preceding the fall.<sup>18</sup> Falls are known to occur while walking, and tripping and imbalance have been found to be the most common specific causes of falls.<sup>19,20</sup> Although some measures of balance and physical function appear to be useful in prospectively identifying potential fallers, quantification remains difficult.<sup>21-23</sup> Indeed, in one study, no kinematic differences were found between fallers and non-fallers,<sup>24</sup> although that work did not focus on the kinematic parameters presented here. We therefore designed the current study on the basis of certain specific biomechanical features of gait kinematics with corresponding specific testable predictions.

Direct biomechanical causes of falling during walking can be broadly classified in at least three ways: (i) tripping associated with stubbing of the toe on small obstacles or surface roughness of the floor or ground;<sup>25</sup> (ii) tripping without any discernable obstacle on a flat surface floor;<sup>26</sup> and (iii) falling sideways due to a lateral overextension of the body's center of mass relative to foot plant positions.<sup>27</sup> The first two would be expected to be caused by insufficient dorsiflexion of the foot both during the swing phase and just prior to heel contact and therefore associated with falls forward relative to the direction of locomotion, and the third would be expected to be associated with sideways falls.

Within these broad categories, we hypothesized that, compared with non-fallers, fallers would exhibit a decrease in minimal toe clearance during the swing phase, a decrease in maximal sole inclination also during the swing phase, and an increase in lateral sway, defined as the lateral excursion of the trunk center relative to the lateral separation between the left and right toes in the stance phase. These hypotheses specifically predict that differences in these kinematic variables will discriminate between two groups of elderly subjects, one with a history of at least two falls in the previous year, and another with a history of no falls over the previous year. If confirmed by experiment, these kinematic parameters would therefore form a potential basis for understanding and quantifying the biomechanical factors that may contribute to increased risk of falling in the elderly.

## Methods

### *Subjects*

We used posters to recruit community-dwelling elderly participants from the communities surrounding Sendai City, Miyagi Prefecture. The experimental protocol adhered to the Recommendations of the Declaration of

Helsinki for Human Experimentation, verbal informed consent was obtained, and subject anonymity was preserved by use of a coding system.

Fifty-six elderly subjects (22 male, 34 female; age  $75.4 \pm 7.1$  years) were studied. One group ('fallers',  $n = 25$ ) had a history of at least two falls in the previous year; the other group ('non-fallers',  $n = 31$ ) had a history of no falls over the previous year. We required a minimum of two reported falls in the previous year for the faller category in order to avoid potential ambiguity in group overlap. Criteria for being part of this study included being medically stable, adequately comprehending the nature of the study and our instructions, and being able to stand up and walk independently without a cane or assistance device. The Barthel index was used as a clinical assessment of the subjects' level of functional independence. The Barthel index score for our subjects ranged from 80 to 95. No significant difference in Barthel index or MMSE was found between fallers and non-fallers. Exclusion criteria included evidence of arthritis in the lower limbs, chronic back, knee or hip joint pain, evidence of Parkinson's disease, Ménière's syndrome, cerebellar signs, cognitive deficits (Mini-Mental State Examination: MMSE < 24), or peripheral neuropathy under standard neuropsychological assessment. Information about falls was gathered by asking the subjects themselves, and confirming with their family or care-givers if needed. A fall was defined as a sudden unintentional change in position causing an individual to land at a lower level, on an object, the floor, or the ground.

Gait measurements were performed during a single testing session. The subjects wore a thin well-fitted body suit and were either barefoot or wore their own socks. After putting on markers as described below and a 2 min seated rest period, each subject was instructed to complete two continuous laps (i.e. four lengths) walking on a 1.0 by 6.0 m long walkway. This maneuver constituted a single trial. Subjects were asked to repeat two more trials (for a total of six laps, or 12 lengths). Subjects took a 5 min rest period, seated, in between each of the trials. An audio tone was used to cue the start of each trial. Subjects were instructed to walk at their own preferred rate down the center of the walkway and to look straight ahead. The first trial was taken as a practice and was not included in the analysis. The remaining eight lengths, with an average of  $6.2 \pm 1.8$  strides per one-way length, were separately analyzed for each subject. After acquiring the data for gait analysis, timed 'up and go' measurements were performed by the standard method.<sup>23</sup>

### *Gait analysis*

The kinematic spatial and temporal gait measurements were automatically recorded by means of a VICON

video system (Oxford Metrics, Oxford, England) for motion analysis, with five infrared cameras with a sampling frequency of 60 Hz. Fourteen spherical retro-reflective markers (2.5 cm diameter) were used to define different segments of trunk and limbs. They were bilaterally placed on anatomically well-defined points of the upper and the lower limbs (acromions, olecranon and ulnar prominences, anterosuperior iliac spines, knees, ankles, and fifth metatarsal-toe joints). The markers were illuminated with infrared stroboscopes. The three-dimensional trajectories in the frontal, sagittal and axial planes were recorded by the cameras, which were placed in fixed positions in the examination room, such that they sampled a volume 4.5 m long, 4.0 m wide, 2.0 m high, and containing the walkway. Data acquisition began with an acoustic cue and ended when the subject sat down for each rest period.

### Data analysis

A 14-link biomechanical model of the human body was used to identify each marker during walking. This model includes separate links for upper and lower arms and legs, four links defining the trunk, a link for each foot, and links for the head position. Data from the nodes defining the links on the trunk (four nodes) and on the feet (two nodes each) were used in this analysis. Three-dimensional trajectories for each marker were calculated and expressed as mean  $\pm$  SD. All temporal data were normalized by the period of each stride. All measurements of toe and heel height were measured relative to their values during the stance phase of the stride, thus giving both the toe to floor and heel to floor heights, as well as the sole angular inclination relative to the level floor. The procedures used are described in more detail below.

Besides the first trial, taken as a practice walk as noted above, one length in three subjects and two lengths in two subjects were discarded because either kinematic or dynamic data were incomplete, most commonly because of ambiguity in the identification of markers that were closely spaced in the images or obscured. Thus, data from a minimum of six walking lengths, but typically eight walking lengths for each subject were fully processed. We analyzed these data for minimal toe clearance, maximal sole inclination and maximal dynamic lateral sway of trunk during walking.

### Step definition

A (right-handed) coordinate system was defined such that  $x$  is measured along the direction of walking, and  $z$  is vertical. During midstance of either foot, the toe marker of the stance foot is stationary and the  $x$  component of the velocity of the swing foot is high. The crossing point in time of the  $x$  coordinates of the two toe

markers is thus a robust defining point for each step. All steps were defined by this criterion. Subsequently, in order to assemble the average of the results of many steps, the time scale for each step was scaled from 0 to 100% in 1% increments, and all measurements of the positions of all markers were interpolated to these uniform time points.

### Drift correction

To correct for  $x$  dependent drift in the  $z$  axis measurements, we note that during the midstance phase, the  $z$  coordinate of the toe marker may be taken to be constant, which we define as zero clearance. The first five measured  $z$  coordinates at the beginning of each step (as defined above, i.e. beginning in midstance), and the last five measured  $z$  coordinates at the end of each step were used to define linear drift. All  $z$  coordinate measurements were detrended by this function, on a step by step basis, and separately for left and right foot.

### Minimum toe clearance

Toe clearance was defined as the height ( $z$ -coordinate) of the toe marker relative to its value during the stance phase, corrected for drift as above. Toe motion during the swing phase typically shows a rising height followed by a dip and subsequent increase before heel planting. The toe clearance was defined as the height of the toe marker at its local minimum (the dip) during the swing phase, corrected for its height during the stance phase. The smaller of the two toe clearances between the left and right foot was taken as the minimal toe clearance for each subject, following our hypothesis that decreases in toe clearance may be a risk factor for falling.

### Maximal sole inclination

The sole inclination was defined as the angle made by the heel-toe line and the floor, corrected for its angle during the stance phase, with the sign convention that a positive inclination was assigned when the toe was higher than the heel. Maximal sole inclination was defined as the maximum inclination during the swing phase; the lesser of the two inclinations between left and right feet was taken as the maximal sole inclination for each subject, again consistent with our hypothesis that a decrease in maximal sole inclination is a risk factor for falling. The line defined by the ankle and the fifth metatarsal markers was taken to be rigidly fixed to the foot sole. Its angle relative to the floor was measured by the inverse tangent of the ratio of the difference in the two  $z$  coordinates to the projected length of the line on the  $xy$  plane. During midstance (the five data points preceding and following the stance midpoint as defined above), the sole inclination was taken to be zero, and the

average of the measured values was therefore taken as the sole angular offset. This value was subtracted from all angular measurements.

#### *Maximal dynamic trunk sway*

Dynamic trunk sway was calculated from an estimate of the geometrical center of the trunk, given by the three-dimensional mean of the marker positions on the bilateral acromions and spina iliaca superior anterioris at each instant of walking. The dynamic lateral sway ratio of the trunk was defined as the ratio of the maximal mediolateral displacement of the trunk center to the lateral distance between right and left toes in their respective stance phases. Here complete strides were used, rather than step by step analysis. The maximal lateral displacement ( $y$ -coordinate) of the geometric center of the trunk was taken as the dynamic trunk sway; the average difference in the  $y$  position of the left and right foot toe markers was taken as the stance separation of the feet.

#### *Measurements variations*

The variations of measurements for independent trials in the same person were within 5% for toe clearance, 5% for maximal dynamic sole inclination and 7.5% for lateral sway ratio.

#### *Statistical analysis*

An unpaired one-tailed Student  $t$ -test with Welch's correction was used to compare non-fallers and fallers, for each of the three kinematic measures. In this study one-tailed tests are appropriate (rather than two-tailed), because the specific disprovable predictions from our

hypotheses are signed differences between fallers and non-fallers. For example, our prediction for toe clearance is that it is smaller in fallers compared with non-fallers, and a one-tailed test is therefore the correct approach. (Note that this is a stronger prediction than one for which the values are merely different between the two groups, for which the weaker two-tailed test would be used.) Similar considerations apply to sole angle and dynamic sway ratio. Statistical significance was accepted as  $P < 0.05$ ; the actual  $P$ -values found, shown in the figures, showed much greater significance. The correlations between two of three kinematic measures were assessed using Pearson's correlation coefficient test.

## Results

We recruited from the community 50 non-fallers and 49 fallers who were medically stable and able to stand up and walk independently without any assistance devices. Among the 50 non-fallers, we excluded 10 due to MMSE scores  $< 24$ , four due to chronic back or knee joint pain, three due to arthritis in the lower limbs and one due to peripheral neuropathy by diabetes mellitus. Among 49 fallers, we excluded 14 due to MMSE scores  $< 24$ , five due to chronic back, knee or hip joint pain, one due to arthritis in the lower limbs, two due to possibly parkinsonism, one due to Ménière's syndrome and one due to cerebellar signs. Finally, we studied 31 non-fallers and 25 fallers.

Table 1 shows the demographic data of non-fallers and fallers. There was no significant difference between non-fallers and fallers in age, sex, body height, body weight, Barthel index or MMSE scores. Spatiotemporal gait parameters are also shown in Table 1. The durations for timed 'up and go', stride lengths and gait speed

**Table 1** Characteristics of the community-dwelling older people grouped by fall history

	Non-faller $n = 31$	Faller $n = 25$	$P$ -value
Age (years)	74.9 $\pm$ 7.2	76.0 $\pm$ 6.6	0.56
Male (%)	36.0	41.9	0.79*
Height (cm)	152.8 $\pm$ 9.1	149.4 $\pm$ 8.0	0.23
Weight (kg)	51.7 $\pm$ 8.8	49.3 $\pm$ 7.7	0.40
Barthel index (points)	98.1 $\pm$ 5.8	94.2 $\pm$ 6.2	0.16
MMSE (points)	28.3 $\pm$ 1.2	26.6 $\pm$ 1.8	0.29
Timed up and go (s)	10.0 $\pm$ 2.6	18.7 $\pm$ 7.2	$< 0.001$
Stride length (m)	1.06 $\pm$ 0.16	0.77 $\pm$ 0.16	$< 0.001$
Stride time (s)	1.08 $\pm$ 0.13	1.20 $\pm$ 0.22	$< 0.005$
Gait speed (m/s)	0.99 $\pm$ 0.20	0.66 $\pm$ 0.18	$< 0.001$

\* $P$ -value obtained by Fisher's exact test.

Values are mean  $\pm$  SD.  $P$ -values were obtained by unpaired one-tailed Student  $t$ -test with Welch's correction. MMSE, Mini-Mental State Examination.

showed significantly larger values in non-fallers than fallers. The stride time was significantly shorter in non-fallers.

Representative lateral views of the trajectories of toe markers in non-fallers and fallers are shown in Figure 1A. These patterns are typical. Fallers showed a reduced toe clearance. Figure 1B shows pooled data for toe clearance at its local swing minimum in non-fallers and fallers (one faller had no local minimum in toe height during swing; this subject was excluded from the pooled data). The toe clearance of fallers ( $12.0 \pm 0.7$  mm, mean  $\pm$  SE) was significantly smaller than non-fallers ( $15.2 \pm 1.0$  mm) ( $P < 0.001$ ). The coefficient of variation of the minimal toe clearance was slightly higher in fallers than non-fallers (0.29 vs 0.25, respectively).

Figure 2A shows the trajectories of sole inclination for the same individual subjects as in Figure 1A. Note that both ankle dorsiflexion and extension are typically smaller in fallers compared with non-fallers. Figure 2B shows the pooled data for maximal sole inclination during the swing phase in non-fallers and fallers. The maximal sole inclination of fallers ( $7.4 \pm 0.8^\circ$ ) was significantly smaller than non-faller ( $14.3 \pm 0.9^\circ$ ) ( $P < 0.001$ ). The coefficient of variation of the sole inclination was substantially higher in fallers than non-fallers (0.34 vs 0.19, respectively).

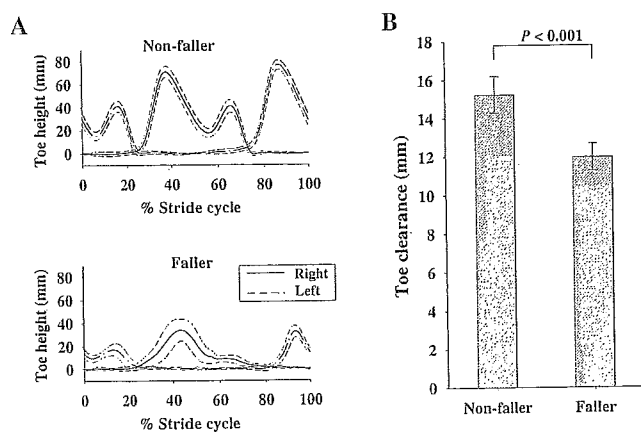
Figure 3A shows a top view of the trajectories of right and left toe, and the trunk center in the same subjects as Figure 1. In the trajectories of trunk center, the excursion of the lateral sway was larger in fallers than

non-fallers. Figure 3B shows the pooled dynamic sway ratio data for non-fallers and fallers. The dynamic sway ratio in fallers ( $0.23 \pm 0.01$ ) was significantly larger than in non-fallers ( $0.18 \pm 0.01$ ) ( $P < 0.002$ ). Somewhat surprisingly, the coefficient of variation of the dynamic sway ratio was smaller in fallers than non-fallers (0.06 vs 0.10, respectively).

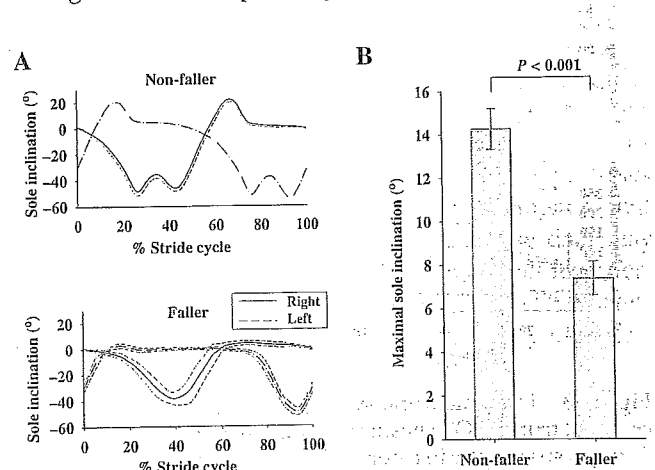
We assessed the correlations among the three kinematic parameters. There were significant correlations between toe clearance and maximal sole inclination ( $R = 0.45$ ,  $P < 0.05$ ), and between maximal sole inclination and dynamic sway ratio ( $R = -0.51$ ,  $P < 0.05$ ). On the other hand, there was no significant correlation between toe clearance and dynamic sway ratio ( $R = -0.17$ ,  $P = 0.47$ ).

## Discussion

Quantitative detection of differences in the gait patterns of elderly subjects who have a recent history of falls compared with those with no such history may help to identify the underlying biomechanical factors that contribute to the risk of falling, but previous studies have had only modest or no success in retrospectively distinguishing fallers.<sup>21,24</sup> In this study, we focused on direct triggers of fall events such as tripping through toe stubbing, insufficient dorsiflexion of the sole at heel strike and losing balance laterally. We hypothesized that minimum toe clearance during swing, maximal sole inclination during swing, and lateral sway ratio are closely correlated with toe stubbing, tripping on a flat floor and losing balance, respectively. A specific and testable



**Figure 1** Toe clearance: (A) averaged trajectories of toe marker in the lateral view during a stride cycle in a non-faller (upper) and a faller (lower). Standard deviations (SD) are shown by dashed lines. For the non-faller, minimal toe clearance during swing is approximately 17 mm for the left foot, and occurs at 7% of the stride cycle. For the faller, minimal toe clearance during swing is approximately 10 mm for the right foot, and occurs at about 60% of the stride cycle. Note the convention that the right foot is in mid-plant at time zero of the stride cycle. (B) Summary of toe clearance in 31 non-fallers and 25 fallers. Vertical bar shows mean  $\pm$  SE (the difference is significant at  $P < 0.001$ ).



**Figure 2** Sole inclination: (A) averaged trajectories of sole inclinations in the lateral view during a stride cycle in non-fallers (upper) and fallers (lower); same individuals as in Figure 1. Standard deviations (SD) are shown by dashed lines. Maximal sole angle for the non-faller is greater than  $20^\circ$ , left foot, occurring at about 18% of the stride cycle. Maximal sole angle for the faller is close to zero for both feet. (B) Summary of maximal sole dorsiflexion inclination in 31 non-fallers and 25 fallers. Vertical bar shows mean  $\pm$  SE (the difference is significant at  $P < 0.001$ ).