

# 認知症治療の最前線

ニコチン治療を中心として

監修：広島大学名誉教授／洛和会京都治験・臨床研究支援センター所長 中村 重信

))))))

>>>>>>>>

メテカルレビュー社

## 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内科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き、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。

#### 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(AD)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、⑤ $\beta$ 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AD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。その予防には血圧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の適正な血圧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圧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、AD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。ADの原因となるβ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。

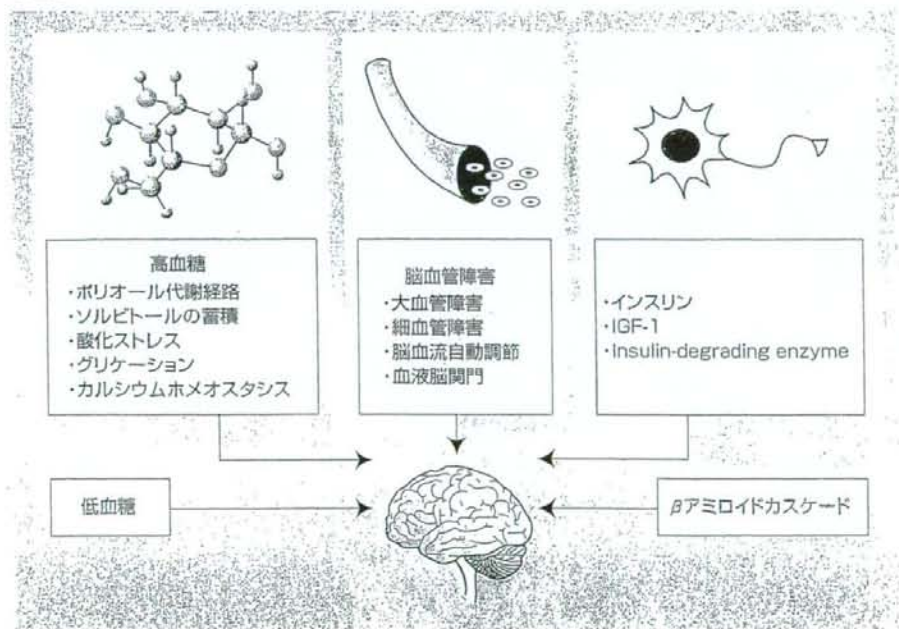
## 糖尿病性認知症患者への対応

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同一とし、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 幸 : 高齢者糖尿病と認知機能障害. *Diabetes Front* 13 (3) : 337-340, 2002
- 3) 横野浩一, 櫻井 幸 : 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



# 老年医学 update 2008-09

編集 日本老年医学会雑誌編集委員会

特集

高齢者総合的機能評価の臨床応用  
高齢者糖尿病の新たな展開



# 糖尿病に対するCGA

神戸大学大学院医学系研究科老年内科学 松沢俊興, 櫻井 孝

## Key words

高齢者, 糖尿病, 高齢者包括的機能評価, 認知機能, アルツハイマー病

## 要約

高齢者糖尿病では, QOLの維持・向上が治療成績に直接反映される。このためその治療においては糖尿病のコントロールのみならず, 高齢者包括的機能評価 (CGA) を行い, 明らかとなった生活機能障害に対して, 実効ある介入を行うことが重要である。多くの身体的, 精神的, 社会的問題を抱えた虚弱な高齢者糖尿病に対するCGAを用いた私どものアプローチについて, 一例を示した。また近年, 糖尿病と認知症との関連に関心が集まっている。とくにアルツハイマー病 (Alzheimer disease; AD) の発症に高インスリン血症が関与する可能性が指摘されている。高齢者糖尿病における, CGAを用いた早期ADのスクリーニングの試みについても紹介する。

## 糖尿病における高齢者包括的機能評価 (comprehensive geriatric assessment: CGA)

高齢者糖尿病では, 多様な糖尿病性血管障害 (細小血管症, 大血管症), 認知障害やうつなどの精神症状, さらに骨・関節疾患など糖尿病以外の疾患を合併することで, ADLが低下し, 認知症や低栄養をきたし, 自立した生活が困難となる例にしばしば遭遇する。このため, 高齢者糖尿病の治療においては, 糖尿病のコントロールのみならず, 生活機能障害の発症・進展予防を考慮した治療が必要となる。つまり高齢者糖尿病では, 個々の患者の身体的, 精神・心理的, 社会的背景および本人の希望を十分に考慮した, それぞれの患者に最適と考えられる治療を実施することが求められる。

このためCGAを高齢者糖尿病に適用し, 療養上のさまざまな問題点をスクリーニングすることが必要となる。CGAでは患者の身体機能, 基本的ADL, 手段的ADL, QOL, 認知機能, うつ傾向, 社会的サポート, 経済的サポートなどの項目を, それぞれの指標やアセスメントツールを用いて評価する (表1)。

高齢者糖尿病におけるCGAの有用性を示した最近の報告をまとめた (表2)。CGAが内服薬の自己管理が可能か否かを判断するために有用であること<sup>1)</sup>, CGAの結果に基づいて多職種によるチームで適切なケアが行えるようになること<sup>1)</sup>, 高齢者糖尿病に合併しやすい, うつ病の早期発見につながること<sup>2)</sup>, 認知機能の低下

表1 高齢者糖尿病で評価する項目とツール

糖尿病の病態	病型、インスリン抵抗性、内因性インスリン分泌、合併症の状態など
他疾患の合併	他疾患の有無、重傷度、生命予後など
生活機能	基本的ADL：移動、整容、更衣、入浴、食事、排泄など（バーセルインデックス） 手段的ADL：買い物、家事、調理、電話、薬の管理、利用できる交通手段など（老研式活動能力指標）
精神機能	認知機能：（Mini Mental State Examination, 改訂版長谷川式簡易知能スケールなどで評価） うつ状態：（Geriatric Depression Scale-15などで評価） 意欲：（鳥羽らによる指標）
社会経済的機能	家族構成、家族や友人（キーパーソンの有無）、住居、経済的状態、地域との連携（介護保険の利用）
QOL	フィラデルフィア老年医学センターモラルスケール、VASなどで評価

表2 高齢者におけるCGAの有用性

・内服薬の自己管理が可能か否かを判断するために有用*
・CGAの結果に基づいて多職種によるチームで適切なケアが行える*
・高齢者糖尿病に合併しやすいうつ病の早期発見につながる*
・認知機能の低下を早期に検出・介入することが可能*
・生命予後の延長
・日常生活活動度の維持
・主観的幸福度の維持
・入院/入所日数の減少
・医療費の削減
・薬物有害作用の減少

(\*：高齢者糖尿病での効果が示されていること)

を早期に検出・することができること<sup>3)</sup>が示されている。CGAの高齢者全般に対する効果としては、生命予後の延長、日常生活動作の維持、主観的幸福度の維持、入院/入所日数の減少、医療費の削減、薬物有害作用の減少などが報告されている<sup>4)</sup>。

次に私たちが経験した虚弱な高齢者糖尿病で、CGAが有効であった一例を紹介したい。

症例：71歳，女性。

主訴：全身倦怠感。

家族歴：父に脳梗塞，姉に糖尿病，娘は38歳時に胃癌で死亡。

既往歴：65歳時から高血圧，転倒による左大腿骨骨折。

現病歴：52歳時に口渇，多尿を自覚し，この時，初めて糖尿病と診断され治療を始めた。翌年には血糖コントロールが悪化し，インスリン療法が導入されている。その後，血糖管理は比較的良好であったが，約5年前より夜間低血糖を繰り返すことが増えている。1年前にも白内障の手術，血糖のコントロール不良のため入院加療を受けた。その後外来にて加療を続けていたが，次第に全



身倦怠感が強くなり、外来通院も困難となったため、再度精査・加療のため入院となった。

入院時身体所見：意識清明，身長：150cm，体重：45kg (BMI 20.0)，血圧：170/80mmHg，脈拍：60/分・整，眼底所見：前増殖性網膜症，視力：両眼0.6 (眼鏡)，眼結膜に黄染，貧血を認めず，心肺所見：異常を認めず，腹部所見：異常を認めず，下肢に軽度の浮腫あり，神経学的に深部腱反射および振動覚の低下 (上肢<下肢) を認めた。

入院時血液検査所見：FBS 344mg/dL，HbA<sub>1c</sub> 11.4%，Alb 3.6g/dL，T-C 344mg/dL，TG 95mg/dL，HDL-C 89mg/dL，u-alb 12mg/gCr。

画像検査所見：頭部MRIでは，軽度の脳萎縮と皮質下白質に虚血性病変を認めた。

入院時の問題点：成年期発症の2型糖尿病で，すでに約20年の経過を有していた。血糖コントロールはbrittle type，ときに夜間低血糖を認めた。血管合併症として前増殖性網膜症，第2期腎症，末梢神経障害，高血圧の合併を認めた。CGAの成績：身体的機能：9/12点，ADL：17/20点。下肢の筋力低下 (軽度) のため歩行が不安定であり，入浴介助が必要であった。また視力障害 (白内障の手術後) のため不安を強く訴えた。精神的側面については，認知機能：MMSE 18/30点 (時間見当識，注意・計算，記憶の低下)，GDS 9/15点で抑うつ傾向を認めた。社会的経済的側面については，独居でありキーパーソンがいなかった。経済的には余裕があった。教育歴は9年，趣味は手芸。

入院後の経過：①血糖コントロールのため，インスリンを調整したところ，血糖は100～300mg/dLの範囲で安定した。視力障害もあり，インスリン自己注射は1日2回と変更した。また自己血糖測定を教育した。②下肢の廃用性筋力低下のため歩行が不安定であり，リハビリ室にて監視の下に歩行，立ち上がりの練習 (運動療法) および転倒予防の教育を行った。③精神的側面については認知機能の低下をきたす器質的疾患の精査を行い，また仮性認知症の診断のため抗うつ薬の投与を行った。④社会的経済的側面については，キーパーソンの存在が重要であることを家族に説明したが，息子夫婦との同居は困難であった。退院時総括 (表3)：血糖コントロールは安定し，夜間低血糖も消失した。運動リハビリにより杖歩行が可能となり，身体機能，ADLの成績が改善した。抗うつ薬の投与により，GDS，MMSEの点数にも改善が認められた。さらにQOLのスコアにも改善が生じたが，インスリン自己注射の回数が減らせたこと，低血糖に対する不安感が軽減されたことなどが原因と思われる。表4に示した在宅ケアプランを作成しケアマネージャーとの連携のもと，地域で見守ることで退院となった。

表3 退院時の総括

	入院時	退院時 (当科での平均値)
血糖コントロール	BS: 400~550mg/dL	BS: 100~300mg/dL
治療	インスリン自己注射 (4回打ち)	インスリン自己注射 (2回打ち)
食事療法	自己管理困難	十分な栄養指導は不可
運動療法	転倒予防のため制限あり	杖歩行は可能
身体的機能	9/12点	12/12点 (11.7±0.5)
基本的ADL	17/20点	20/20点 (18.5±6.2)
社会的活動能力	—	13/13点 (7.8±4.5)
MMS	18/30点	24/30点 (22.9±3.5)
GDS	9/15点	2/15点 (4.2±2.2)
QOL (/17点)	7/17点	13/17点 (12.3±3.0)
社会的サポート	—	12/36点 (16.3±5.8)
経済的側面	—	5/5点 (3.4±0.9)

表4 在宅ケアプラン

問題点	ケア項目	ケア内容	場所	回数	機関名、担当者
1. 血糖値が不安定	異常の早期発見と病院との連携	・訪問看護 ・訪問介護 ・デイサービス ・通院はタクシー利用	・自宅 ・自宅 ・施設	・週1回 ・週3回 ・週2回	・保健師 ・看護師 ・ヘルパー
2. インスリンの自己注射	インスリン管理	・インスリン自己注射の確認と指導	・自宅	・週1回	・看護師
3. 食事療法が不十分	食事援助	・宅配の食事サービス ・デイサービスでの昼食 ・冷蔵庫での保存 ・レトルト食品の利用	・自宅 ・施設 ・自宅 ・自宅	・毎日 ・週3回 ・適宜 ・適宜	・業者 ・デイサービス ・ヘルパー ・ヘルパー
4. 運動療法の解除	運動療法の援助	・洗濯、掃除 ・炊事 ・屋外散歩 ・デイサービス ・ショートステイ	・自宅 ・自宅 ・自宅 ・施設 ・施設	・週1回 ・適宜 ・毎日 ・適宜 ・適宜	・ヘルパー ・本人 ・近隣者 ・ケアスタッフ ・ケアスタッフ
5. 社会との交流	他者との交流促進	・日常の交流 ・ショートステイ	・自宅 ・老健	・適宜 ・適宜	・近隣者
6. 一人暮らしでの緊急事態の連絡	緊急時の対応	・本人の興味関心を見つける ・緊急連絡システムの設置 ・夜間電気の確認 ・長男との連絡	・地域 ・自宅	・必要時 ・毎日 ・週1回 ・週1回	・老健スタッフと本人 ・近隣者と民生委員 ・保健師 ・保健師

本例では、在宅での糖尿病自己管理を困難であった要因として、ADLおよび精神機能の低下、患者の社会的環境、特にキーパーソンの不在が重要であったと考えられた。CGAで抽出されたこれらの問題点について、本人・家族にチーム医療で介入を行い、ADL、抑うつ、認知障害、QOLにも改善を認めたことが介入後のCGAにより確認できた。退院後も定期的にCGAを繰り返し、問題点の変化を的確に把握することが必要と考えられた。



## 糖尿病と認知症の関係

認知症は高齢者医療における最大の問題であり、高齢者糖尿病における認知症について述べたい。最近の前向き追跡調査のメタアナリシスでは、糖尿病は認知症の危険因子であることが示されている (表5)<sup>9)</sup>。糖尿病における脳血管障害の多発、高血糖、脂質異常、高インスリン血症、また高血糖の持続などが認知機能低下の原因として考えられている<sup>6)</sup>。これまで糖尿病は脳血管障害の危険因子であることから、認知症のなかでも脳血管性認知症 (vascular dementia ; VD) の発症要因として考えられてきた。しかし、最近の研究では、糖尿病がADの発症により密接に関連していることが明らかになりつつある。福岡県の久山町研究では、耐糖能異常群のVD発症率 (対1,000人年) は15.0、耐糖能正常群の発症率は5.9、AD発症率はそれぞれ15.0、5.2でいずれも耐糖能異常群の発症率が高かった<sup>7)</sup>。

なかでも高インスリン血症は、アルツハイマー病の発症の根幹に関わる可能性が想定される。高インスリン血症は、脳内で炎症反応を惹起する。またインスリン分解酵素 (Insulin degrading enzyme ; IDE) はアミロイドβ蛋白 (Aβ) をも基質としているため、高インスリン血症によってAβの分解が阻害される。一方、インスリンは血液脳関門を通過し、海馬や大脳皮質に高濃度に分布しているインスリン受容体に結合する。長期間に及ぶ高インスリン血症では脳内へのインスリンの移行が抑制され、脳内インスリン合成の低下とともに、ついには脳内インスリンの低値につながるという。脳でのインスリンシグナルは脳エネルギー代謝だけでなく、記憶や学習にも重要な役割を果たしていることが明らかとなっている。脳内インスリンの作用不足は、Aβやタウ病変などの病理過程を促進し、ADの発症に深く関与していることが、最近の研究で示されている (図1)<sup>8-10)</sup>。

このような観点から、ADを3型糖尿病とする論文もみられる。現在インスリン抵抗性改善薬として糖尿病で使用されているチアゾリジン系誘導体は、Aβの沈着抑制や炎症反応の抑制などを介して神経保護的な作用を有することが知られている。海外ではチアゾリジン系誘導体のADに対する臨床治験が進行している<sup>11)</sup>。最近、筆者らは早期ADを合併した高齢者2型糖尿病において、PPARγ作動薬であるピオグリタゾン投与したところ、高血糖、インスリン抵抗性の改善とともに、認知機能が改善した症例を経験した<sup>12)</sup>。本例においても、CGAによる脳機能評価が、認知症の早期発見、診断につながっており、CGAの有用性が示された。

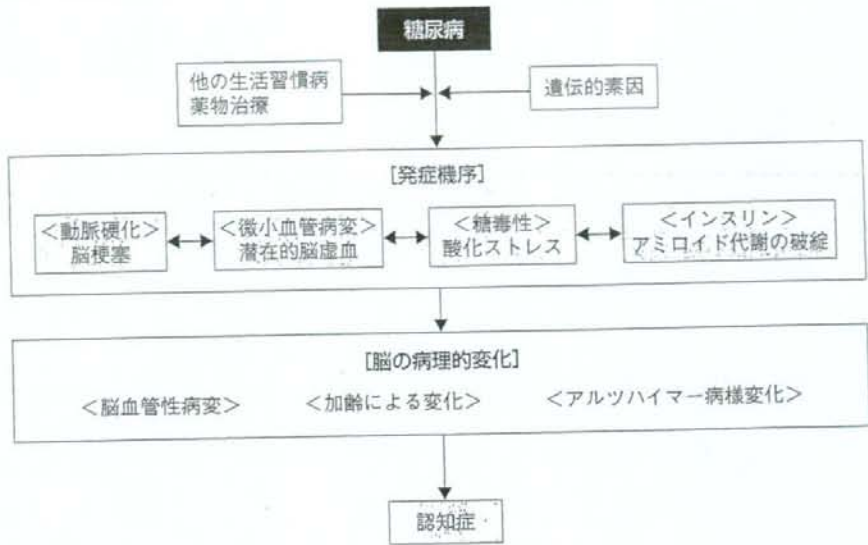
表5 糖尿病におけるアルツハイマー病の相対危険度

	対象者数		リスク (95% CI)		
	糖尿病	非糖尿病	全認知症	VD	AD
Hassing, et al	38	220	2.1	N/A	N/A
Leibson, et al	1,455	N/A	1.7	N/A	男性2.3, 女性1.4
Macknight, et al	503	5,071	1.2	2.2	1.2
Ott, et al	689	4,532	1.9	N/A	N/A
Peila, et al	900	1,674	1.5	2.2	1.7

N/A : not available, VD : vascular dementia, AD : Alzheimer's disease

(文献5より一部改変)

図1 糖尿病と認知症の関係



(文献5より一部改変)

## CGAを用いた高齢者糖尿病での早期ADのスクリーニングの試み

2型糖尿病では認知症疾患の合併がなくても認知機能は軽度低下する。神経心理検査では、記憶と精神処理速度、注意力の低下が多いとされる。このため高齢者糖尿病に合併した早期ADを診断するには、糖尿病による認知機能障害とADの初期兆候を鑑別する必要がある。しかし多忙な日常臨床のなかで、両者を鑑別することは困難であり、簡便な脳機能評価法が必要となる。そこで私たちはCGAの1つのツールである、Mini-Mental State Examination (MMSE) を用いて、早期ADのスクリーニングを試みた<sup>3)</sup>。

対象は65歳以上の146人で、41人のコントロール群 (NC)、52人の糖尿病群 (DM)、23人の糖尿病とADの合併群 (DM-AD)、および30人のAD群 (AD) からなる。各グループの年齢と教育歴は一致しており、DM-ADとADにはHbA<sub>1c</sub>に差がなかった。ADの診断はNational Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke—Alzheimer's Disease and Related Disorders Associationのクライテリアを用い、早期ADをMMSE 24点以上と定義した。

MMSEの成績を比較すると、総得点はDMでやや低下していたが、DM-ADやADよりは高値であった。DMでは、注意力・計算が低下していたが、ADでは時間見当識と遅延再生の成績が低下していた。DM-ADではDMとADの特性をオーバーラップしたプロフィールを示した (図2)。その他の下位項目 (物品名、直後再生、三段階命令、読字、書字、図形) には、各グループに差を認めなかった。

早期ADのスクリーニングのため、日付と遅延再生の合計点数と、計算の点数を除いたMMSEの合計点との比をAD indexとして指標に用いた (図3)。その結果、AD indexはDM-ADとADで低下していた。AD indexのカットオフ値を26.3点と



すると、全糖尿病患者のなかでDM-ADを感度86.2%、特異度71.2%で識別した。MMSEは元来認知症のスクリーニングとして作成されたものであるが、DMとDM-ADを分別する目的にも有用であることが示された。現在、前向き研究にてAD indexの有用性を検証している。このようにCGAに工夫を加えることで、早期認知症の鑑別にも利用しえることが示された。

図2 MMSE下位項目の比較

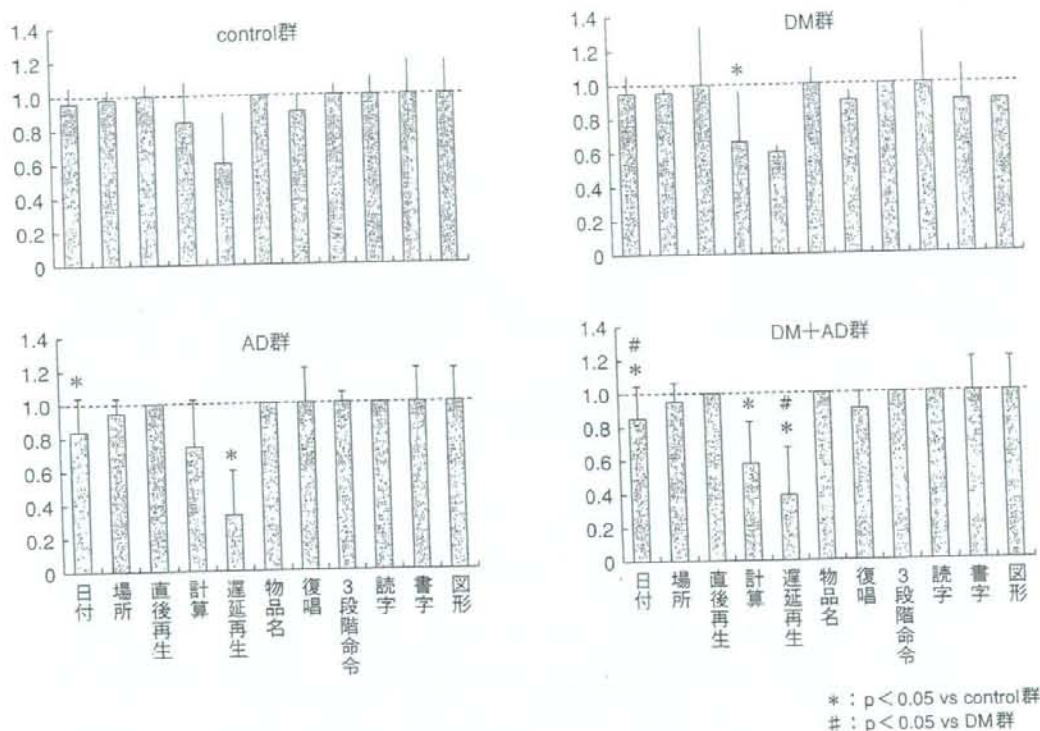
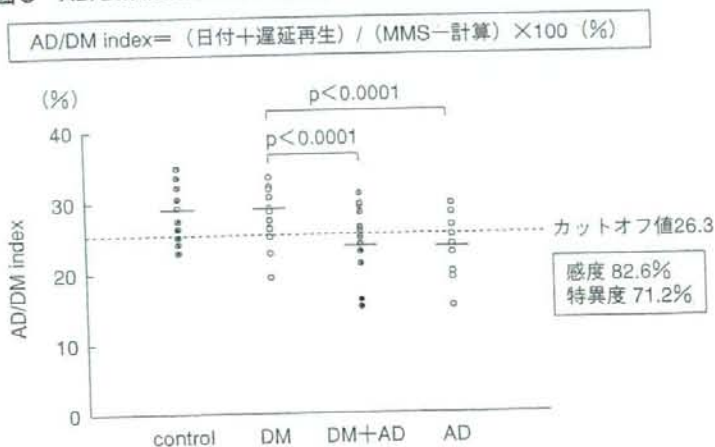


図3 AD/DM indexによるDM群とDM+AD群の鑑別



以上のように、高齢者糖尿病においてCGAを活用することで、患者の療養を成功させることに役立つばかりでなく、合併疾患の早期発見、治療にも寄与することが期待できる。75歳以上の後期高齢者を対象として、2008年4月から新たな健康保険制度が導入された。その中でCGAにも保険点数が認められ、今後、CGAは広く普及するものと思われる。虚弱な高齢者糖尿病において、CGAが実践されより質の高い医療が行われることを期待したい。

#### 〈文献〉

- 1) Horikawa S, Tokumoto K, Kanameda K, et al: Relation between comprehensive-geriatric assessment and the ability of self-administration in elderly diabetic patients. *Yakugaku Zasshi* 2007; 127: 2091—5.
- 2) 三浦久幸ほか: 高齢者糖尿病-現状, 治療, そして展望. 高齢者糖尿病における総合的機能評価の重要性. *Geriatric Medicine* 2006; 44: 303—308.
- 3) Sakurai T, Kuranaga M, Akisaki T, et al: Differential profiles of mini-mental state examination of diabetic elderly with early Alzheimer disease. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 955—956.
- 4) 鳥羽研二: 高齢者総合的機能評価. 高齢者総合的機能評価とは、歴史と展望. *Geriatric Medicine* 2005; 43: 549—552.
- 5) Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD: Cognitive decline and dementia in diabetes—systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia* 2005; 48: 2460—2469.
- 6) Launer LJ: Diabetes and brain aging: Epidemiologic evidence. *Curr Diab Rep* 2005; 5: 59—63.
- 7) Kiyohara Y, Yoshitake T, Kato I, et al: Changing patterns in the prevalence of dementia in a Japanese community: the Hisayama study. *Gerontology* 1994; 40 Suppl 2: 29—35.
- 8) Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, et al: Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol* 2006; 5: 64—74.
- 9) Craft S, Watson GS: Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms. *Lancet Neurol* 2004; 3: 169—178.
- 10) Qiu WQ, Folstein MF: Insulin, insulin-degrading enzyme and amyloid-beta peptide in Alzheimer's disease: review and hypothesis. *Neurobiol Aging* 2006; 27: 190—198.
- 11) Craft S: Insulin resistance syndrome and Alzheimer's disease: age-and obesity-related effects on memory, amyloid, and inflammation. *Neurobiol Aging* 2005; 26 Suppl 1: 65—69.
- 12) Matsuzawa T, Sakurai T, Akisaki T, et al: Reversible cognitive impairment after pioglitazone treatment of an elderly woman with type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *J Japan Diab Soc* 2007; 50: 819—823.





# 高齢者を診療する

# 医師のための研修カリキュラム

監修 大内 尉義

 長寿科学振興財団

社団法人 日本医師会 社団法人 日本老年医学会 国立長寿医療センター

# 糖尿病

## 1 はじめに

加齢とともに耐糖能は低下し、糖尿病の頻度は増加する。インスリン分泌や身体活動量の低下、体組成の変化（筋肉組織量の低下、脂肪組織量の増加）、ミトコンドリア機能障害などによるインスリン抵抗性の増加などがその原因として挙げられる。

高血糖は高齢者においても糖尿病細小血管症および大血管症の危険因子であり、血糖の正常化に努めるべきである。

また特に後期高齢者では糖尿病に合併した、認知症、鬱などが生活機能を低下させるため、高齢者総合機能評価（CGA）を用いたアプローチが必要となる。

## 2 診断

高齢者でも糖尿病の診断は若年者と同様の基準を用いる。高齢者では空腹時血糖値と比較し糖負荷後血糖値が上昇する頻度が高くなるため、空腹時血糖値で糖尿病と診断されなくても、糖負荷後高血糖から診断されることが多い。

糖負荷後高血糖は、若年者では大血管症および細小血管症の危険因子であることが明らかにされつつあるが、高齢者でも冠動脈死、あるいは全死亡の重要な危険因子とされる。即ち、高齢者糖尿病の診断では、糖負荷後高血糖を見逃さないことが重要である（文献1）。

## 3 治療

### 糖尿病の管理目標

高齢者においても糖尿病の血管合併症予防のため、高血糖の是正を図るべきである。しかし高齢者、とくに後期高齢者では高血糖や糖尿病に随伴する高血圧、脂質異常をどの程度是正すると、血管合併症の発症・進展を抑制できるかを示すエビデンスは今のところない。

わが国では世界にさきがけ、高齢者糖尿病の治療ガイドラインが提唱された（文献



2)。①空腹時血糖値140 mg/dl以上、②HbA1c 7%以上、③糖負荷後2時間血糖値250 mg/dl以上、④糖尿病網膜症、微量アルブミン尿症を認める例では、糖尿病性網膜症、腎症の発症・進展頻度が高く、これらに当てはまる例では、高齢者でも厳格な治療対象とすべきとしている。

高齢者糖尿病の危険因子の管理目標値を表1にまとめた。日本糖尿病学会から発表された高齢者糖尿病のガイドラインでは（文献1）、血糖管理は空腹時血糖値140 mg/dl未満、HbA1c 7%未満を目標としている（表1）。しかし高齢者糖尿病といっても、虚弱な高齢者、寝たきりの高齢者、あるいは種々の条件から血糖の適正化が困難な高齢者も多い。このような例でも、急性代謝失調、種々の合併症の進展に十分に注意して管理を行う。

### 食事・運動療法

高齢者でも食事・運動療法は有用な治療法である。食事療法の指導では、基本的には日本糖尿病学会の食品交換表を用いるが、患者の理解が難しい場合は、より簡易な指導要領にそった指導を考慮する。

定期的な身体活動や歩行を含む運動療法は、糖尿病代謝異常の是正に有用であるばかりでなく、生命予後、大血管症の予防、ADLの維持、認知機能の低下予防にも有用である。しかし骨・関節疾患、虚血性心疾患、肺疾患、糖尿病性腎症第3期B以上を含む

表1 高齢者糖尿病における危険因子の管理目標値（文献1,3,4より）

血糖の治療目標値	
正常化を図ることが望ましい それが困難な場合でも空腹時血糖 140 mg/dl 未満、HbA1c 7%未満を目標とする	
血圧の治療目標値：130/80 mmHg 未満	
日本高血圧学会「高血圧治療ガイドライン2004」では、高齢者でも140/90 mmHg未満を降圧目標とするが、重症高血圧ではまず150/90 mmHgを暫定的目標値とした慎重な降圧が必要であるとされる。一方、血管合併症を有する糖尿病では、130/80 mmHgを降圧目標としている。高齢者糖尿病では、個々の患者の動脈硬化性病変に応じて、降圧による臓器虚血の可能性を十分に考慮した慎重な降圧を行う	
脂質異常の治療目標値	
血清 LDL コレステロール	冠動脈疾患の1次予防：120 mg/dl 未満 冠動脈疾患の2次予防：100 mg/dl 未満
血清中性脂肪	150 mg/dl 未満
血清 HDL コレステロール	40 mg/dl 以上
日本動脈硬化化学会「動脈硬化性疾患診療ガイドライン2007」では、前期高齢者（65歳以上75歳未満）では上記の脂質管理を行うべきとしている。しかし後期高齢者については十分なエビデンスがなく、主治医の判断で柔軟に個々の患者に対応するのが妥当とされている	

む腎疾患、中等度以上の非増殖性糖尿病性網膜症あるいは増殖性網膜症などを有する例では、運動の実施による病態の悪化、心血管イベントの誘発などを抑制するために、強度な運動を制限する。転倒予防のための教育と楽しく運動療法を継続できる環境整備が必要である。

## 薬物療法

高齢者においても糖尿病の薬物治療は代謝異常の是正に有用であるが、とくに低血糖に注意を要する。糖尿病治療薬による重症低血糖は高齢者、特に後期高齢者、多剤併用例、退院直後の例、腎不全例、食事摂取低下例などに発症しやすい。高齢者の低血糖では、自覚症状（交感神経症状）が軽微であり、非典型的な症状の訴え（ふらつき、落ち着かない、認知症様症状など）が少なくない。また重症低血糖は、発熱、下痢、嘔吐あるいは食欲不振時、いわゆるシックデイに発症することが多い。シックデイでの薬物量の調整は難しく、家族・介護者との連絡体制を日頃から作っておき、できるだけ早く主治医に相談するよう、シックデイ対策を教育しておくことが必要である。

長期作用型でしかも腎排泄型のSU剤では、重症低血糖が惹起されることが多く、腎不全患者ではこれらの薬剤は原則として避けるべきである。高齢者では筋肉量の減少のため、血清クレアチニン値が低くなる傾向があるため、血清クレアチニン値から腎機能を推定することは危険である。Cockcroft-Gaultのクレアチニークリアランス推定式や日本腎臓学会によるMDRD簡易式による推定GFR値で判断する（表2）（文献5）。

最近のメタアナリシスによるとメトホルミン投与例における乳酸アシドーシスの発症頻度は、非投与例とほぼ同等であると報告された。しかし一般的には、80歳以上の高齢者、80歳未満であっても腎機能低下、心不全、代謝性アシドーシス、造影剤使用後48時間以内、肝障害、低酸素血症などではメトホルミン投与は原則として避けるべきとされている（文献1）。

1型糖尿病（緩徐進行型を含む）、糖尿病性昏睡、外科手術時、重症感染症などの合併例、また経口血糖降下薬で十分な血糖管理が得られない例では、インスリン療法を

表2 Ccr・GFRの推測式

Cockcroft-Gaultの計算式	
$\text{Ccr (ml/min)} = \frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}}{72 \times \text{血清クレアチニン値}} \quad (\text{女性: } \times 0.85)$	
日本腎臓学会慢性腎臓病対策委員会によるMDRD簡易式	
$\text{GFR (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = 0.741 \times 175 \times \text{Age}^{-0.203} \times \text{Cr}^{-1.154}$ <p style="text-align: center;">(女性はこれに×0.742)</p>	



行う。投与方法には高齢者にとってシンプルな持効型インスリンの一日一回投与と超即効型インスリンの毎食前投与という対極に位置する2つの考え方がある。高齢者糖尿病でどちらの投与方法が糖尿病コントロールに有益であることを示すエビデンスはない。実際にはインスリン自己注射を本人または介護者に委ねられるかがポイントとなることが多い。介護保険サービスの訪問看護などの利用も考慮する。

## 4 高齢者糖尿病で特徴的な問題点

高齢者糖尿病では複数の血管合併症、特に大血管症に加えて、他疾患の合併、ADLや認知機能低下などのために、自立した生活、糖尿病の自己管理が困難となる頻度が高くなる(図1)。

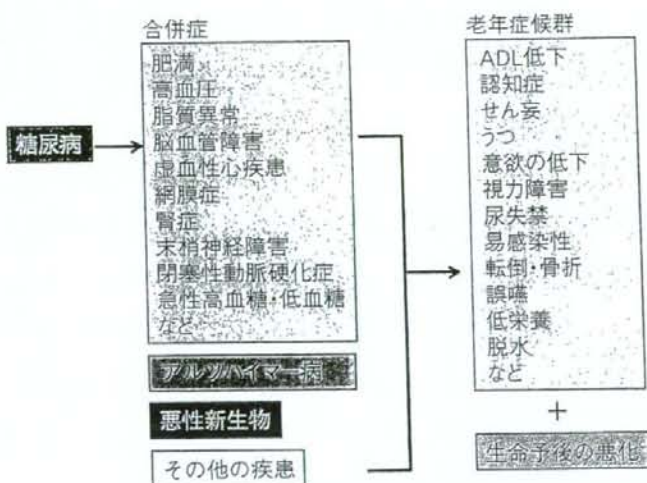


図1 高齢者糖尿病の合併症と生活機能障害

なかでも認知症は高齢者医療の最大の課題である。糖尿病では認知機能が低下し、高齢者糖尿病は血管性認知症、アルツハイマー病の危険因子であることが明らかにされている(文献6)。糖尿病における脳血管障害、高血圧、脂質異常あるいは高インスリン血症、高血糖の持続が認知機能の低下の原因になると考えられている。したがって血糖のみならず血圧、血清脂質、体重などの適正化、さらに生活・運動習慣を改善することで、血管合併症の発症・進展のみならず、他疾患、認知症、ADLの低下などの発症、悪化予防に努める。

高齢者ではQOLの維持・向上が特に重要である。QOLの低いことは脳卒中の危険因

子であり、うつ状態はQOLを低下させ、入院や死亡のリスクとなる。尿失禁、インスリン治療や厳しい生活規制もQOLを低下させることがある。このため糖尿病状態のみならず、個々の患者の身体的、精神・心理的、社会的背景を総合的に評価（CGA）した上で、それぞれの患者に最適と考えられる治療を計画する（表3）。独居高齢者、虚弱な高齢者糖尿病では、介護保険サービスを積極的に利用し、治療コンプライアンスの向上を図る。

表3 高齢者糖尿病において評価すべきこと

・糖尿病の状態
病型、罹病期間、インスリン分泌・感受性、血糖コントロール、肥満、高血圧、脂質異常、血管合併症など
・他疾患の合併
他疾患の有無（心疾患、骨・関節疾患、悪性新生物など）、生命予後
・視力・聴力・尿失禁・コミュニケーション
・日常生活動作
基本的ADL 手段的ADL
・精神・神経機能
認知機能（改訂長谷川式簡易知能検査、ミニメンタルテストなどで評価） うつ状態（Geriatric depression scale: GDS15などで評価） 意欲（鳥羽式スケールなどで評価）
・社会・経済的状况
家族構成とキーパーソン、住居、経済状況、介護保険の利用
・QOL
モラールスケールなどで評価

## 5 専門医紹介のポイント

次の場合は糖尿病専門医、当該診療科に紹介することが望ましい。

### 1) 糖尿病の急性発症または血糖コントロール増悪時

インスリン療法の導入は原則的に入院とする。体重減少を伴う例では、悪性腫瘍を合併することが少なくない。薬剤性、糖尿病以外の原因についても検査する。

### 2) 急性代謝失調（高血糖高浸透圧症候群・糖尿病性ケトアシドーシス、遷延性低血糖、シックデイ）



3) 血管合併症の検査（脳、心、下肢動脈、腎、眼、末梢神経障害など）

血管合併症の急性発症時には直ちに該当科での治療を要する。高齢者糖尿病では動脈硬化性疾患の合併頻度が高く、無症候性の脳梗塞、心筋虚血が多いことから、全身の血管障害の検査を積極的に行う。

4) 高齢者に特有の合併症（認知症、うつ、骨病変・転倒、尿失禁など）

高齢者糖尿病の合併症、生活機能障害は、自立した療養を阻害する（図1）。とくに後期高齢者では、認知症の早期発見、転倒・骨折の予防が重要である。

（櫻井 孝）

## 6 文献

- 1) 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン策定に関する委員会：高齢者の糖尿病日本糖尿病学会編「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン」改訂第2版 南江堂p211-219, 2007
- 2) 井藤英喜：高齢者糖尿病治療ガイドライン作成に関する研究、厚生省長寿科学総合研究—平成7年度研究報告3、厚生省p.309-311, 1996
- 3) 高血圧治療ガイドライン2004 日本高血圧学会編 ライフサイエンス出版、2004
- 4) 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007 日本動脈硬化学会編 協和企画 2007
- 5) 日本腎臓学会慢性腎臓病（CKD）の診療ガイドライン  
[http://www.jsn.or.jp/jsn\\_new/news/CKD-web.pdf](http://www.jsn.or.jp/jsn_new/news/CKD-web.pdf)
- 6) Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2006;5:64-74.



実	地	医	家	の	た	め	の
高	齢	者	診	療	ガ	イ	ド

監修

大内 隆彦

東京大学大学院医学系研究科高齢者医療学センター 教授

企画

財団法人 長寿科学振興財団

編集

財団法人 日本医師会

財団法人 日本老年医学会

国立長寿医療センター

同人社