

日本臨牀 66 卷 増刊号9 (2008 年 11 月 28 日発行) 別刷

新時代の糖尿病学(4)

—病因・診断・治療研究の進歩—

G. 糖尿病に起因する合併症 V. 慢性合併症—その他—

糖尿病における認知機能障害の概念・特徴・診断・治療

見市義亮 櫻井 孝 横野浩一

糖尿病における認知機能障害の概念・特徴・診断・治療

Cognitive impairment in diabetes—concept, feature, diagnosis, therapy—

見市義亮 櫻井 孝 横野浩一

Key words : 糖尿病, 認知機能障害, Alzheimer 病, アミロイドβオリゴマー

はじめに

ブドウ糖は脳の主たるエネルギー代謝の基質であり, 糖代謝異常は脳機能に影響する。急性高血糖では脳機能は可逆性に低下し, 2型糖尿病および耐糖能異常でも認知機能は低下することが知られている。近年, 欧米を中心とした疫学研究により, 2型糖尿病やインスリン抵抗性を伴った高齢者にアルツハイマー型認知機能障害の合併頻度が高いことが報告され¹⁾, 45-64歳の壮年層を対象に認知機能を6年間追跡調査した研究においても空腹時インスリン値 12.2 $\mu\text{U/L}$ と HOMA 指数 2.6 以上のインスリン抵抗性が存在すると, 6年後には認知機能が低下する頻度が高いことが報告されている²⁾。我が国の久山町研究では高血圧が血管性認知症のリスクであるのに対して, Alzheimer 病では高血圧より耐糖能異常がより強い危険因子であることが示されている。明らかな脳梗塞所見を伴わずに認知機能障害を呈する頻度が糖尿病で高いことが報告されており, 非血管性認知機能障害として注目される。

本稿では糖尿病における認知機能障害および認知症について最近の知見をまとめて概説する。

1. 高齢者糖尿病と認知症の疫学

近年の疫学的研究により, 高齢者糖尿病では

認知症の合併が多いことが報告されている。表 1 では高齢者糖尿病と, 認知症の2大原因である血管性認知症と Alzheimer 病の合併リスクを相対危険度で示した³⁾。1996年の久山町研究に始まり, いずれの報告でも血管性認知症の相対危険度は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 Alzheimer 病に関しても, 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1999年に発表された Rotterdam 研究では, インスリン使用者で認知症の相対危険度が4.3と高いことが指摘されている。また Honolulu-Asia 研究では, Alzheimer 病の遺伝的危険因子である Apo E ϵ 4 を保持する高齢者2型糖尿病で相対危険度は更に高いこと, また海馬に老人斑, 神経原線維変化が出現する相対危険度が2.5-3倍高値であることが示され, これまでの臨床解析を裏付ける病理成績が示された。更に Irie らは Apo E ϵ 4 を保持する高齢者2型糖尿病での相対危険度は, Alzheimer 病と混合型(アルツハイマー型+血管性)認知症で有意に高値となるが, 血管性認知症では有意差はなかったと報告している⁴⁾。現在, どのような高齢者糖尿病で認知機能が低下し, 認知症の発症が多いかについて, 世界中で研究が進められている。

Yoshiaki Miuchi, Takashi Sakurai, Koichi Yokono: Department of Internal and Geriatric Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine 神戸大学大学院医学系研究科 老年内科学

表1 糖尿病における認知症の相対危険度

	症例数		relative risk(95%CI)		
	糖尿病(+)	糖尿病(-)	認知症全て	血管性認知症	Alzheimer病
久山町研究(1995) (観察期間7年)	753*		記載なし	2.8(2.6-3.0) ^b	2.2(1.0-4.9) ^b
Leibsonら(1997) (観察期間6.85年)	1,455	記載なし	1.7(1.3-2.0)	記載なし	M2.3(1.6-3.3) ^b F1.4(0.9-2.0) ^b
Rotterdam study(1999) (観察期間2.1年)	689	4,532	1.9(1.3-5.8) ^c	記載なし	記載なし
Luchsingerら(2001) (観察期間4.3年)	255	1,007	記載なし	3.4(1.7-6.9) ^d	1.3(0.8-1.9) ^e
Honolulu-Asia study(2002) (観察期間2.9年)	900	1,674	1.5(1.0-2.2) ^f	2.3(1.1-5.0) ^f	1.8(1.1-2.9) ^f
Canadian study(2002) (観察期間4-6年)	503	5,071	1.2(0.9-1.7) ^g	2.2(1.3-3.8) ^g	1.2(0.7-1.8) ^g
Hassingら(2004) (観察期間6年)	38	220	2.1(0.99-4.4) ^h	記載なし	記載なし
Arvanitakisら(2004) (観察期間5.5年)	127	697	記載なし	記載なし	1.6(1.1-2.5) ⁱ

*総数のみ, ^b年齢で補正, ^c年齢, 性別で補正, ^d性別, 教育歴, 高血圧, 心疾患, LDLレベル, 喫煙, 民族で補正, ^e性別, 教育歴, 民族, Apo Eε4の有無で補正, ^f性別, 教育歴, 喫煙, アルコール歴, 糖尿病歴, Apo Eε4の有無で補正, ^g年齢, 性別, 教育歴で補正, ^h原著のデータより計算, ⁱ年齢, 性別, 教育歴およびこれらの経過時間で補正.

(文献⁹より引用)

表2 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⁹より改変)

2. 高齢者糖尿病における認知障害

a. 認知機能障害の特徴

認知症を合併しない糖尿病患者は、非糖尿病患者に比して認知機能障害が認められる。過去19編の文献(1985-95)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、認知症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2)⁹。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-遂行機能障害が多い。これらの結果は、我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3では、上記の認知機能障害を検査する方法として、代表的な神経心理検査を示した⁹。これらの症候と糖尿病のコントロール状況との関連については、語想起、引き算の成績が糖尿病コントロールと関連したとの報告がある⁷。

b. 形態的特徴

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、言語能力は比較的良く保存される⁹。海馬は記憶の形成に重要な部位として知られている

表3 認知機能検査

	WAIS-R	MMSE	HDS-R	ADAS	CERAD	RBMT	WMS-R
言語 側頭葉 頭頂葉 前頭葉	類似, 理解, 知識, 単語	物品呼称 文の復唱 口頭命令 書字命令 書字		手指呼称 口頭命令 口頭言語能力 聴理解 喚語困難	物品呼称 文の復唱 口頭命令 書字命令 書字 語想起		
エピソード記憶 側頭葉		単語再生 (直後・遅延)	単語再生 (直後・遅延) 物品再生	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) 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 前頭葉 頭頂葉	数唱, 算数, 符号	数唱 連続引き算 見当識(時) 見当識(所)	連続引き算 見当識(時) 見当識(所)	見当識(時) 見当識(所) 概念運動	連続引き算 見当識(時) 見当識(所)	見当識(時)	数唱 見当識(時) 見当識(所)
構成 側頭葉	積木, 組合せ (符号)	図形模写		図形模写 (概念運動)	図形模写		
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: リバートミード行動記
憶検査, WMS-R: ウェクスラー記憶評価検査改訂版。
(文献⁹⁾より改変)

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されている。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。Rotterdam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、既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。また高齢者糖尿病での脳萎縮は血圧高値と低HbA1cと関連していたとの報告もある⁸⁾。

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。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。我が国では、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介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⁹⁾。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、より後者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。

3. 糖尿病患者における認知症の発症機序

インスリンは、脳血管関門を通過し、海馬、大脳皮質、視床下部などに分布するインスリン受容体に結合する。脳内でもインスリンは少量産生される。高インスリン血症では、脳のインスリン取り込みがdown-regulationを受け、長期的には脳内のインスリンシグナルが低下する可能性が提唱されている¹⁾。実際、Alzheimer病ではインスリン受容体が増加しており、インスリン受容体以降のシグナルであるチロシンキナーゼ活性が低下している。

脳においてインスリンは糖エネルギー代謝を調整するばかりではなく、アセチルコリンやノルエピネフリンなどの神経伝達物質の合成を調節し、シナプスの可塑性、記憶や学習に深くかわる¹⁾。

Alzheimer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アミロイドβ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。アミロイドβは正常の脳でも産生されているが、アミロイドβ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。これまで重合したアミロイドβが神経細胞に沈着することにより神経細胞死を引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、このとき、神経毒性を有するアミロイドβは重合して沈着したアミロイド線維ではなく、アミ

ロイド β のオリゴマーであると考えられている。アミロイド β オリゴマーの分解・除去にはアミロイド β の分解酵素であるインスリン分解酵素(insulin degrading enzyme: IDE), またはネプリライシンなどの作用, また脳細血管を介した排泄機構が関与する。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。このIDEは中枢神経ではインスリンによってその発現を調整されている。Alzheimer病では海馬でのIDEの発現が低下しており, IDE関連遺伝子の異常も指摘されている。このため脳内インスリン作用が低下すると, アミロイド β の分解が低下し, アミロイド β の神経細胞内での蓄積が促進される¹⁾。また脳から末梢循環中に排出されたアミロイド β のクリアランスが, 高インスリン血症により低下する可能性も指摘されている。更に高インスリン血症では炎症が惹起され, 脳脊髄液中のIL-1 β , IL-6, TNF- α が増加していることが報告されている²⁾。特にTNF- α はアミロイド β の脳から末梢への輸送を障害することが知られている³⁾。これらの作用を介して高インスリン血症は脳機能を低下させ, Alzheimer病発症のリスクになると考えられている。糖尿病とAlzheimer病の合併の成因については, IDE仮説のほかにもGSK-III(glycogen synthase kinase)とタウタンパク過剰リン酸化との関連, またAGE(advanced glycation end products)の関与, また酸化ストレスの関与などが考えられている。

血管性認知症については, 大血管病変, またラクナ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, 皮質性認知症, 皮質下性認知症が発症する。脳血管障害をきたす原因として, 主幹動脈の動脈硬化病変に加え, マイクロアテローマの形成, 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(図1)。

4. 予防, 治療について

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。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薬の脳保護作用が示唆されている。またスタチンにも脳保護作用が期待されている。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。これら従来の予防的治療のほかに, これまで述べてきたような発症機序から根本的な治療法が期待されている。

a. インスリン抵抗性改善薬による治療

Alzheimer病の予防に消炎鎮痛剤(NSAIDs)が有効である可能性が以前より指摘されていたが, NSAIDsのターゲットがPPAR γ の活性化にあることが明らかとなった¹⁰⁾。この発見を契機に, また上述のAlzheimer病と高インスリン血症の関連から, チアゾリジン誘導体がAlzheimer病治療に有効であることが期待されている。チアゾリジン誘導体が炎症性サイトカインを抑制し, アミロイド前駆体タンパクの代謝酵素であるBACE1の発現を軽減させること, アミロイド β の脳内でのクリアランスを亢進させること, またAlzheimer病モデル動物で経口投与されたチアゾリジン誘導体がアミロイド β の蓄積を減少させるなど, 基礎的データが蓄積されつつある¹⁰⁾。最近, 軽症のAlzheimer病や健忘性の軽度認知障害を対象として, ロシグリタゾンとプラセボの無作為二重盲検試験が報告された¹¹⁾。その結果, 全体解析では両群間に差はみられなかったが, Apo E ϵ 4非保持者ではロシグリタゾン投与群で, 記憶や注意力が改善していた。ロシグリタゾン, ピオグリタゾンは, 少量であるが脳へ移行するとの報告がみられ, チアゾリジン誘導体は高インスリン血症改善による作用, 抗炎症作用または直接作用により脳機能を改善したのと考えられる。著者らもピオグリタゾンにより脳機能の改善を認めたAlzheimer病を合併した高齢者糖尿病例を経験

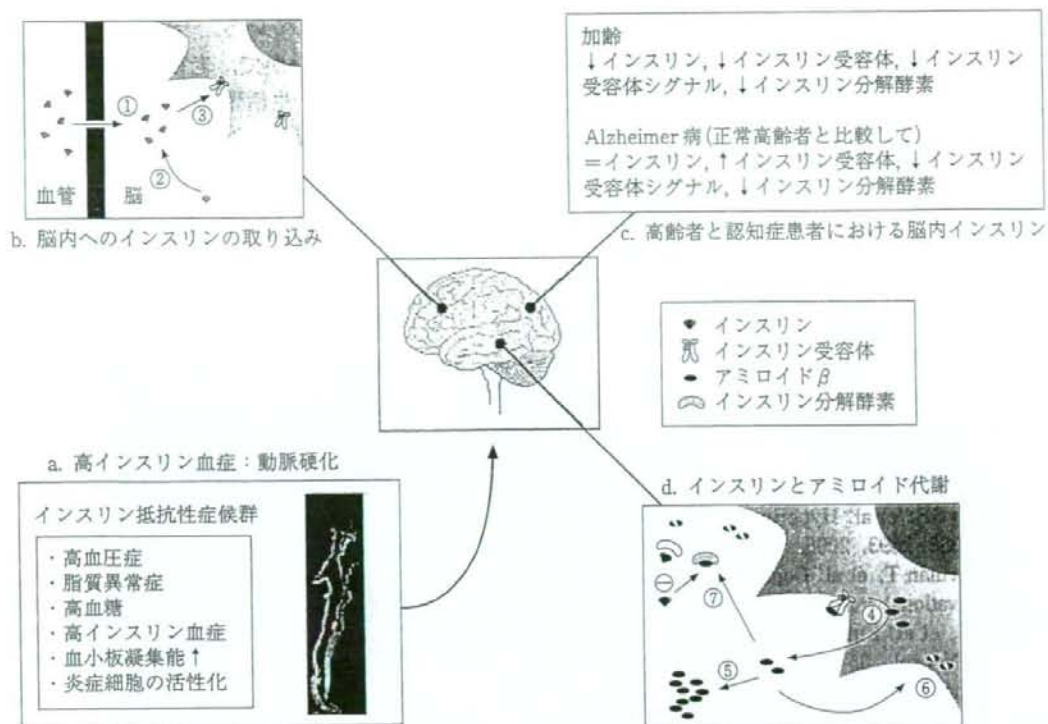


図1 糖尿病の認知機能に影響する因子(文献¹⁰⁾より改変)

- a: インスリン抵抗性症候群の背景にある高インスリン血症は動脈硬化の危険因子である。
 b: インスリンは脳血液関門血管内から脳内へ送られ(①), 一部は脳内で産生され(②), 脳内インスリン受容体を介して作用する(③)。
 c: 加齢に伴い脳内でのインスリンとインスリン受容体は変化し, その変化はAlzheimer病でより強い。
 d: インスリンはアミロイドβの細胞外への分泌を刺激し(④), そこで他のタンパクとともに凝集して老人斑を形成する(⑤)。一方で過度のアミロイドβはエンドサイトーシスによって除去されるか(⑥), インスリン分解酵素(IDE)によって直接細胞外へタンパク分解を受ける(⑦)。

している¹⁰⁾。現在, チアゾリジンはAlzheimer病のモデュレーターとして治療の選択肢に考えられつつあり, 米国ではロシグリタゾンを用いた第三相臨床試験が進行している。

b. インスリン製剤による治療

脳でのインスリン作用不全が認知機能障害に関与することから, 低血糖を誘発せずに脳のインスリン濃度を上昇させるために, インスリンを経鼻投与した成績が報告されている。発症初期の軽度のAlzheimer病患者, あるいは健忘性の軽度認知機能障害を有する患者を対象に, 20単位あるいは40単位のインスリンを経鼻投与すると, 投与15分後には記憶・学習能力などの認知機能が向上することが示されている¹⁰⁾。

2007年の第67回アメリカ糖尿病学会においても, 同グループよりヒト健常者においても3週間のインスリン経鼻投与により認知機能が向上するとの発表がある。

また最近開発されたインスリンアナログであるデテムルは, 脂肪酸が側鎖に付加されたことで脂溶性が高まり脳への移行が亢進するという¹⁰⁾。同アナログによる認知機能への作用についても今後の検討が待たれる。

c. ワクチン療法

アミロイドβ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。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。

おわりに

2型糖尿病を含めた生活習慣病により動脈硬化が進展すると脳虚血による認知機能障害が生じることに加え、メタボリック症候群の基盤であるインスリン抵抗性そのものが直接 Alzheimer 病を生じることが、疫学研究および脳におけるインスリン作用解明の基礎研究より明

らかにされようとしている。今後社会がますます高齢化を迎えるなかで、老後の高いQOLを維持するためにも、生活習慣病個々の治療のみならず脳でのインスリン抵抗性に着目した治療を考慮すべきである。

追記 本稿ではサブタイトルにある‘診断’については述べなかったが、糖尿病、軽度認知障害、認知症については既に確立された診断基準があり、これについては成書を参照されたい。

■ 文 献

- 1) Craft S: Insulin resistance syndrome and Alzheimer's disease: age- and obesity-related effects on memory, amyloid, and inflammation. *Neurobiol Aging* 26(Suppl 1): 65-69, 2005.
- 2) Young SE, et al: Hyperinsulinemia and cognitive decline in a middle-aged cohort. *Diabetes Care* 29: 2688-2693, 2006.
- 3) Cukierman T, et al: Cognitive decline and dementia in diabetes—systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia* 48: 2460-2469, 2005.
- 4) Irie F, et al: Enhanced risk for Alzheimer disease in persons with type 2 diabetes and APOE ϵ 4. *Arch Neurol* 65(1): 89-93, 2008.
- 5) Strachan MW, et al: Is type 2 diabetes associated with an increased risk of cognitive dysfunction? A critical review of published studies. *Diabetes Care* 20: 438-444, 1997.
- 6) 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* 14: 13-19, 2003.
- 7) Cox DJ, et al: Relationships between hyperglycemia and cognitive performance among adults with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28: 71-77, 2005.
- 8) Sakurai T, et al: Association between diastolic blood pressure and lower hemoglobin A1C and frontal brain atrophy in elderly subjects with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 54: 1005-1007, 2006.
- 9) Akisaki T, et al: Cognitive dysfunction associates with white matter hyperintensities and subcortical atrophy on magnetic resonance imaging of elderly diabetes mellitus Japanese elderly diabetes intervention trial (J-EDIT). *Diabetes Metab Res Rev* 22: 376-384, 2006.
- 10) Sundararajan S, et al: PPARgamma as a therapeutic target in central nervous system diseases. *Neurochem Int* 49(2): 136-144, 2006.
- 11) Risner ME, et al: Efficacy of rosiglitazone in a genetically defined population with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Pharmacogenomics J* 6: 246-254, 2006.
- 12) 松沢俊興ほか: ビオグリタゾンにより認知機能の改善が認められたアルツハイマー病を合併した高齢者糖尿病の1例. *糖尿病* 50(11): 819-823, 2007.
- 13) Reger MA, et al: Effect of intranasal insulin on cognition in memory-impaired older adults: modulation by APOE genotype. *Neurobiol Aging* 27: 451-458, 2006.
- 14) Tschritter O, et al: Cerebrocortical beta activity in overweight humans responds to insulin detemir. *PLoS ONE* 2(11): e1196, 2007.
- 15) Greet JB, et al: Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol* 5: 64-74, 2006.

綜合臨牀 第 57 卷 第 10 号
(平成20年10月1日発行 別刷)

後期高齢者の代謝における特徴

Characteristics of metabolism in the old elderly

櫻井 孝 横野 浩一
SAKURAI Takashi YOKONO Koichi

後期高齢者の代謝における特徴

Characteristics of metabolism in the old elderly



特集

櫻井 孝 横野 浩一*
SAKURAI Takashi YOKONO Koichi

後期高齢者をどう診ていくか Key words メタボリックシンドローム 筋肉減少症 心血管障害 糖尿病

加齢とともに腎機能・心機能・循環動態などに加え代謝機能も衰えていく。これらの変化とともに、食事や運動における生活習慣の変化は、栄養の過剰状態、あるいは欠乏状態を生じ、代謝障害の原因となる。若年者でのBMIと生命予後との関連における検討では、肥満とやせはともに死亡率を上昇させ、U字カーブを描く。ところが65歳以上の高齢者になるとこの関連は希薄になり、85歳以上では、BMIが増加しても死亡率の増加はみられなくなる。また、肥満とやせを評価する指標としてBMIが一般的であるが、高齢者では、加齢に伴う身長低下、脂肪の体内分布、年齢とともに進行する筋肉量の減少と脂肪量の増加が、BMIでは評価されないなどの問題点が残る。さらに高齢者の代謝障害は、生命予後を左右するのみならず、ADLやQOLの低下にも影響する。以上より後期高齢者の代謝障害には、若年者のそれとかなり違った考え方が必要となる。本稿ではこれまでの研究成果を踏まえ、高齢者の代謝の変化と、最近注目されているメタボリックシンドロームに関する知見を概説する。

高齢者の体組成の変化と代謝障害

高齢者では見かけ上の体重に変化がない場合でも、脂肪組織が増加し、体重から脂肪を引いた除脂肪体重の割合が減少する(図1)。除脂肪体重を構成する主要な成分は、骨格筋、結合組織、細胞内液、骨である。筋肉量は40歳以降、年に0.5%ずつ低下し、65歳以降は減少スピードが加速する。80歳までには筋肉の30~40%が失われる。この状態に栄養障害が加わると、除脂肪体重はさらに大

きく減少する。高齢者が栄養障害に陥ると、筋肉組織の最小化、筋力の低下、皮膚組織の弛緩、骨塩量の低下、骨粗鬆症が急激に進行する。高齢者の筋肉の喪失と筋力の低下は、高齢者におけるADLやQOLを低下させ、自立障害を引き起こす大きな原因となることに着目し、「筋肉減少症(sarcopenia)」として概念づけられる。

高齢者の筋肉減少症に関与する因子としては、活動性の低下、低栄養、炎症性サイトカインの増加、酸化ストレス、成長ホルモンと性ホルモンがある。筋肉減少症の主因は筋線維の質の変化というよりも、筋肉量の減少、効率の低下である。60

神戸大学大学院医学研究科内科学講座老年内科学 講師 *教授

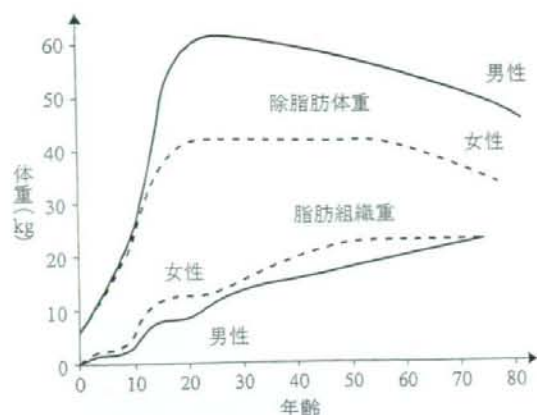


図1 加齢と除脂肪体重の変化(日本老年医学会編:老年医学テキストより許可を得て転載)
(Forbes GB: Human Body Composition, Growth, Ageing, Nutrition and Activity. Springer-Verlag, New York, 1987)

歳を超えると運動神経数は明らかに減少し、若年者に比べて上腕二頭筋の神経筋接合部数は約半分となる。運動神経は早い神経と遅い神経に2分されるが、早い神経のほうが脱落しやすいため、加齢につれて動作が鈍くなり運動の正確性が低下する。筋肉における筋蛋白合成能が低下し、酸化ストレスにより筋細胞ミトコンドリア機能も障害される。ホルモンの変化としては、テストステロン、デヒドロエピアンドロステロン(DHEA)、成長ホルモン、インスリン様成長因子(IGF-1)が関与する。IL-1, IL-6, TNF- α といった炎症性サイトカインは筋肉異化を促進する。また高齢者では筋肉量を維持するのに必要な蛋白質を摂取できず、必須アミノ酸投与にて筋肉代謝が改善する。近年、ビタミンDは筋肉減少症と関連することも明らかになった。

高齢者では、筋肉減少に肥満を合併する Sarcopenic obesity がしばしばみられる。図2に sarcopenic obesity の発症機序をまとめた¹⁾。高齢者で筋肉減少症が進行すると、身体活動量が減少し、基礎代謝率も低下する。食事はあまり変わらないので、エネルギーバランスが過剰となり、脂肪量の増加をきたす。体重が70kgの人では、1日にわずか50kcalのエネルギー摂取が過剰になると、1年で1kgの体重増加(10年で10kg)を

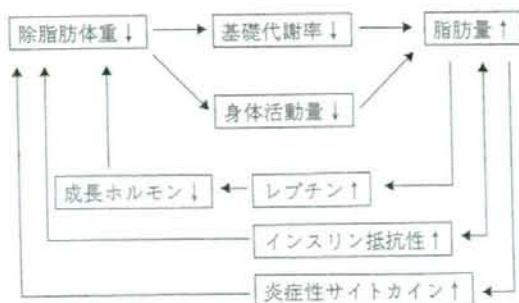


図2 高齢者の sarcopenic obesity の機序
(Roubenoff R: Ann NY Acad Sci 904: 553-557, 2000より改変)

きたす。増加した脂肪組織からは TNF- α などのサイトカイン、レプチンなどのホルモンが分泌され、これらはインスリン抵抗性の原因となる。筋肉でのインスリン作用の低下は筋タンパク合成を抑制する。またレプチンは、GHの分泌を抑制することでも筋のタンパク合成を低下させる。高齢者では、これらの代謝障害が連鎖し増悪することで sarcopenic obesity が形成される。高齢者でも、運動により筋力の回復が可能であり、sarcopenic obesity の悪循環を改善させることが期待される。

高齢者のメタボリックシンドローム (MetS)

MetS は、内臓肥満を基盤として、耐糖能障害、高血圧、脂質異常、肥満などの複合合併した病態を表し、包括したものと理解される。これまで世界の多くの研究者から、シンドローム X、内臓肥満蓄積症候群、インスリン抵抗性症候群、死の四重奏などの概念が提唱されてきた。日本内科学会雑誌に公表された MetS の疾患概念では、これまでマルチプルリスクファクター症候群と呼ばれていた疾患群は、偶然にリスクが集まったものではなく、上流に共通の発症基盤をもつ1つの疾患単位として捉えられている。高齢者ではインスリン感受性が低下するため、MetS の頻度は増加する。高齢者 MetS の意義は、心血管疾患のリスクであることに加え、ADL の低下や認知症発症とも関

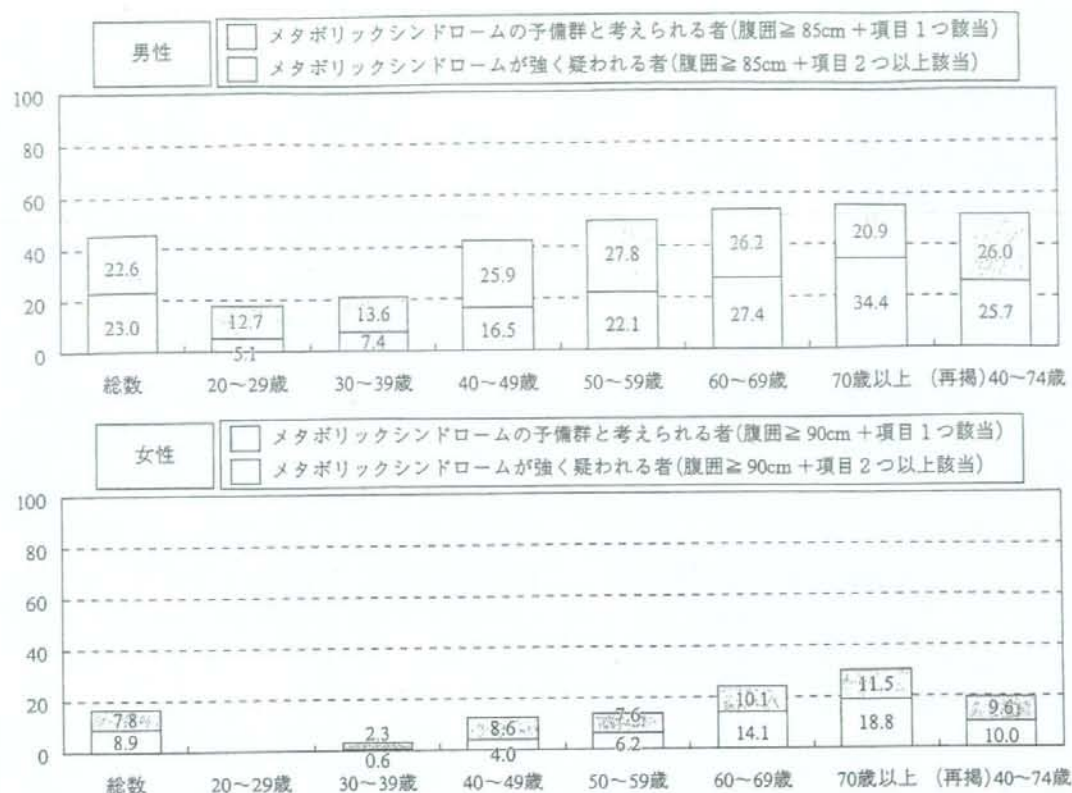


図3 メタボリックシンドローム(内臓脂肪症候群)の状況(平成16年度 国民健康・栄養調査より)

連することである。すなわち、後期高齢者になっての健康寿命、生活機能障害を考えるうえでも、高齢者 MetS の管理はきわめて重要となる。

ところで「成人病」や「生活習慣病」は行政施策上の用語であり、医学的には MetS として捉えられる。MetS は、LDL コレステロール代謝障害とは独立した動脈硬化の発症基盤とみなされている。高齢者の動脈硬化病変を予防するための MetS や脂質異常の管理目標について、科学的な根拠を伴う EBM はいまだ乏しい。高齢者 MetS の基礎的、疫学ないし臨床介入研究の成果が待たれている。

高齢者におけるメタボリックシンドロームの頻度

MetS の頻度については、わが国の端野・壮警町研究では、日本内科学会の診断基準を満たす

MetS が男性、女性がそれぞれ 26%、9%であった。久山町研究では、NCEP-ATPⅢの基準を満たす MetS は男性 21%、女性 30%であった²⁾。一方、NCEP-ATPⅢを用いた米国の疫学研究では、男女の頻度(21.8%、23.7%)には差が認められない³⁾。つまり MetS の頻度は、人種や用いる診断基準により異なる。

2004年度の国民健康・栄養調査によると、MetS が強く疑われる者(腹囲が男性 85cm 以上、女性 90cm 以上で、3つの項目(血中脂質、血圧、血糖)のうち 2つ以上の項目に該当する者)は、40~74歳の男性で 25.7%、女性で 10%であり、前述の端野・壮警町研究の成績と同じ頻度であった(図 3)。MetS が強く疑われる者、または予備群と考えられる者(腹囲が男性 85cm、女性 90cm 以上で、3つの項目(血中脂質、血圧、血糖)のうち 1つに該当する者)の割合は男女とも加齢とともに増加

する。とくに女性では高齢者において急上昇し、70歳以上高齢者では、MetSが強く疑われる者と予備群の総和は、男性で2人に1人、女性で3人に1人となる。

米国の調査でも、MetSの頻度は加齢とともに増加し、70歳以上では男女とも40%を超えていた³⁾。中国の60歳以上の住民調査でも、IDF基準のMetSは男性35%、女性54%であった⁴⁾。すなわち、MetSの頻度は、人種を問わず加齢により増加する。加齢によるインスリン抵抗性の亢進、高血圧、糖尿病が増加することが、高齢者でMetSが増加する原因と考えられる。



高齢者メタボリックシンドロームにおける心血管疾患と2型糖尿病

MetSの臨床的意義は心血管疾患のリスクと2型糖尿病の新規発症が高いことであり、高齢者も例外ではない。糖尿病や心血管疾患のない65歳以上の高齢者を、約11年追跡した米国の追跡調査では、MetS(NCEP基準)を有する者は、男性で冠動脈疾患が約1.4倍、脳卒中が1.5倍上昇していた。女性では冠動脈疾患のリスクが1.3倍高かった⁵⁾。中国の60~95歳の高齢者を対象とした断面調査では、MetS(IDF基準)は、冠動脈疾患が1.7倍、脳卒中が1.6倍高かった⁴⁾。他の報告でも高齢者MetSは、冠動脈イベントのリスクをおおむね1.5倍上昇させる^{6)~8)}。全死亡のリスクは1.2~1.5倍の相対危険度である。一方、非高齢者MetSでは、冠動脈疾患、脳卒中のリスクをおおむね2~3倍、全死亡を1.5~2.1倍増加させた。つまり高齢者MetSの心血管疾患、死亡への関与は非高齢者ほど明瞭ではない。

MetSのリスクファクターが重積すると心血管イベントが増加する。また高血圧、脂質異常、糖尿病などのリスク数が多い場合、腹囲が増大すると心血管イベントはさらに増加する。ところが最近、MetSのリスクを複数有する者では、肥満を合併していなくても、死亡率や心血管疾患が相当

高いことが報告された⁹⁾¹⁰⁾。このことはMetSの腹囲基準について新たな課題を示すとともに、肥満の基準を満たさないがMetSのリスクファクターを重積する高齢者では、より慎重な管理が必要であることを意味している。

MetSが2型糖尿病のリスクであることについては、非高齢者では約3~7倍の相対危険度であることが知られているが、高齢者での検討でもほぼ同等(4~7倍)のリスクであると言う⁸⁾。わが国のデータはいまだ見られないが、平成14年度の糖尿病実態調査(2003)では、60歳以上の高齢者の男性では、BMIが上昇しても「糖尿病が強く疑われる人」の割合は増加しない。一方、女性では増加傾向が認められた。若年者における肥満と糖尿病の関連性の強さを考えると、高齢者ではやや弱い傾向であるが、肥満が耐糖能障害に関連していることは示唆される。



高齢者メタボリックシンドロームと生活機能障害

加齢とともに増加する疾患として認知症がある。最近、高血圧、糖尿病、脂質異常が脳血管性認知症のみならずアルツハイマー病の危険因子であることが明らかになりつつあり、動脈硬化の危険因子と高齢者の認知症発症の関連に関心が集まっている。Yaffeらは、MetSの認知機能低下について報告しており、5年間の観察により、MetS(NCEP基準)では認知機能が低下しやすく、とくにCRPとIL-6の高値な群において、認知機能の低下が大きかったことを示した¹¹⁾。インスリンは、脳血管関門を通過し、脳内のインスリン受容体に結合し作用するが、長期の高インスリン血症では、脳内への移行がdown-regulationを受け、脳内のインスリンシグナルは低下するという。アルツハイマー病の発症の根幹に、高インスリン血症や炎症がかかわることが、基礎的な研究からも示されている¹²⁾。認知症予防の視点からも、高齢者MetSの管理は、見逃せないポイントとなつて

いる。

また糖尿病、心血管障害、脳卒中は高齢者のADL低下の危険因子であることが示されている。これまで腹部肥満は運動量の低下、ADL低下をきたすことが知られていたが、アメリカのコホート調査では、MetSは移動能力の低下や筋力低下の独立した危険因子であることが示された¹³⁾¹⁴⁾。すなわち、MetSは高齢者で心血管疾患のリスクであるのみならず、認知機能やADLを低下させ、生活機能障害の原因となる。わが国でも後期高齢者の寝たきりの主たる原因は、脳卒中、転倒、認知症であり、これらの疾患の原病をたどると、多くは生活習慣病に遡ると考えられてきた。生活習慣病の重積状態としてのMetSが、ADL低下や認知症のリスクであることを示す報告は、高齢者MetSの特異的な意義として興味深い。



おわりに

日本内科学会の提言によると、MetSの管理では過剰栄養摂取の制限や身体活動度の増加を行い、心血管疾患を予防することが第一目標としている。つまりMetS治療の原則は、肥満、とくに腹部肥満の改善によるインスリン抵抗性、アディポサイトカイン異常の是正による危険因子の改善にある。このため運動療法と食事療法が主体となり、両者の併用が最も効果的である。目標は腹部肥満の正常化であり、明らかな高血圧・糖尿病・脂質代謝異常を有する場合には、当然それぞれに対して薬剤を使用して危険因子の管理を図ると同時に、インスリン抵抗性の改善を考慮し、さらに生活習慣改善を併用することが基本となる。

文 献

- 1) Roubenoff R, Sarcopenic obesity : does muscle loss cause fat gain? *Ann N Y Acad Sci* 904 : 553-557, 2000.
- 2) Ninomiya T, et al : Impact of metabolic syndrome on the development of cardiovascular disease in a general Japanese population. *Stroke* 38 : 2063-2069, 2007.
- 3) Ford ES, et al : Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. *JAMA* 287 : 356-359, 2002.
- 4) He Y, et al : Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to cardiovascular disease in an elderly Chinese population. *J Am Coll Cardiol* 47 : 1588-1594, 2006.
- 5) McNeill AM, et al : Metabolic syndrome and cardiovascular disease in older people. *J Am Geriatr Soc* 54 : 1317-1324, 2006.
- 6) Scuteri A, et al : The metabolic syndrome in older individuals. *Diabetes Care* 28 : 882-887, 2005.
- 7) Ravaglia G, et al : Metabolic syndrome : prevalence and prediction of mortality in elderly individuals. *Diabetes Care* 29 : 2471-2476, 2006.
- 8) Sattar N, et al : Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? *Lancet* 371 : 1927-1935, 2008.
- 9) Katzmarzyk PT, et al : The importance of waist circumference in the definition of metabolic syndrome. *Diabetes Care* 29 : 404-409, 2006.
- 10) Kadota A, et al : Relationship between metabolic risk factor clustering and cardiovascular mortality stratified by high blood glucose and obesity. *Diabetes Care* 30 : 1533-1538, 2007.
- 11) Yaffe K, et al : The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. *JAMA* 292 : 2237-2242, 2004.
- 12) Craft S : Insulin resistance syndrome and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 26 Suppl 1 : 65-69, 2005.
- 13) Blazer DG, et al : Metabolic syndrome predicts mobility decline in a community-based sample of older adults. *J Am Geriatr Soc* 54 : 502-506, 2006.
- 14) Blaum CS, et al : Is the metabolic syndrome, with or without diabetes, associated with progressive disability in older Mexican Americans? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 62 : 766-773, 2007.

目 本
老年医学会
雑 誌

Japanese Journal of
Geriatrics

VOL.45
NO.4
2008
July



社団法人日本老年医学会

日 老 医 誌

Nippon Ronen Igakkai Zasshi

意識消失で発症し、細菌性髄膜炎に続発性血管炎を合併した高齢者の1例

亀野 まみ 高田 俊宏 安田 尚史 原 賢太
岡野 裕行 櫻井 孝 永田 正男 横野 浩一

要約 今回我々は、意識消失にて発症し、細菌性髄膜炎に続発性血管炎を合併した高齢者の一例を経験したので、考察を加えて報告する。症例は83歳の女性、2006年7月末より意識消失発作による転倒を繰り返した。8月初旬より発熱認め、他院入院。頭部MRI、頸部血管超音波検査、脳波、ホルター心電図にて異常なく、腰椎圧迫骨折、尿路感染に対する抗生剤治療後、心因反応も疑われ前医転院した。転院後、再び発熱したため、髄液検査が行われ、好中球優位の細胞数増加、糖低下認め、細菌性髄膜炎として加療開始された。細胞数の低下を認めるも意識障害が遷延し、巣症状も出現したため、細菌性髄膜炎に続発性血管炎の合併を疑い、当院転院となった。髄液の細菌、真菌培養、各種ウイルス抗体は陰性であった。本症例は、細菌性髄膜炎の典型的症状に乏しく、発熱にて入院したにも関わらず、早期診断がなされなかった。髄膜炎加療中に、左錐体路徴候が出現し、拡散強調画像にて右放線冠に高信号および右中大脳動脈の狭窄を認め、血管炎の合併が考えられた。続発性血管炎の標準的な治療は定まっていないが、ステロイドパルス療法が著効した報告例がいくつかあり、本症例も報告例に準じてステロイドパルス療法を行った。2回のパルス後に意識障害及び錐体路徴候は改善し、虚血病変は局所的に止ったが、認知症の状態を残した。

Key words: 高齢者、細菌性髄膜炎、続発性血管炎、ステロイドパルス療法

(日老医誌 2008; 45: 434-438)

緒言

細菌性髄膜炎は高い死亡率と後遺症を示す疾患である。髄膜炎の典型的症状として頭痛、発熱、意識障害があるが、高齢者では髄膜炎の典型的症状に乏しく、早期診断がなされない症例もある。一方、髄膜炎の約20%に脳血管障害が合併する。なかでも続発性血管炎では、ステロイドパルス療法が著効するとの報告がある。今回我々は、細菌性髄膜炎に続発性血管炎を合併した高齢者の一例を経験したので、高齢者における髄膜炎の診断および治療上の問題点を考察し報告する。

症例

【症例】83歳女性。

【主訴】意識消失、発熱。

【既往歴】高血圧症。

【家族歴】特記すべき事項はなし。

【生活歴】喫煙：なし 飲酒：なし。

【職業】自営業。

【服薬歴】アスピリン、ランソプラゾール、アムロジピン。

【現病歴】生来健康。高血圧を指摘されたが放置していた。日常生活は自立していた。2006年7月末より意識消失発作による転倒を繰り返した。8月初旬より発熱認め、他院入院。腰椎圧迫骨折、緑膿菌による尿路感染症に対して複数のセフェム系抗生剤を投与された。意識消失発作については、頭部MRI、MRA、頸部血管超音波検査、脳波、ホルター心電図にて異常なく、精神科にて心因反応が疑われ、8月下旬に前医転院した。転院時は意識レベルJCSI-3で、自発語乏しく、9月1日頃より傾眠傾向となり抑うつを疑われスルピリドを投与されたが改善なく、再び発熱が出現するようになった。神経学的所見にて、項部硬直、Kernig徴候を認めたため、髄液穿刺施行され、細胞数120個/mm³(好中球60%)、糖34mg/dlであり、細菌性髄膜炎による意識障害として抗生剤開始された。抗真菌薬、アシクロビルも併用された。培養結果は陰性であったが、抗生剤加療歴のあることから、偽陰性と考え、抗生剤を続行された。加療開始2週間にも意識障害は改善せず、重症感染を考慮

M. Kamenoi, T. Takata, H. Yasuda, K. Hara, H. Okano, T. Sakurai, M. Nagata, K. Yokono: 神戸大学大学院医学系研究科老年内科

受付日: 2008.1.15, 採用日: 2008.4.8

第18回日本老年医学会近畿地方会推薦論文



図1a MRI DWI MCA 穿通枝領域に淡い高吸収域を認めた

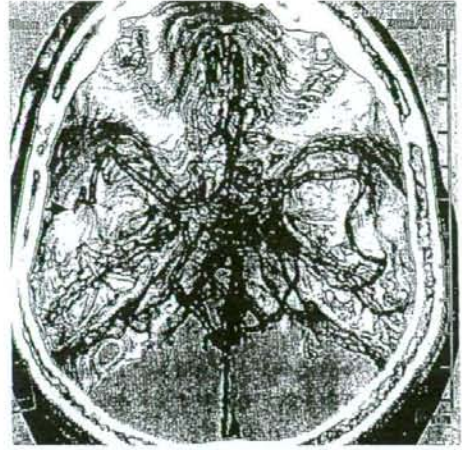


図1c 3D-CT 右MCAのM3の途絶を認める

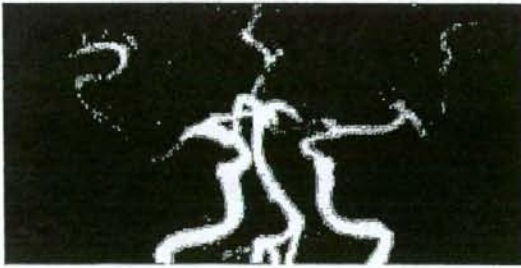


図1b MRA 右MCAのM2の狭窄とM3より末梢の描出不良を認める

しガンマグロブリン製剤 2.5 g/day を 3 日間投与。髄液細胞数 87 個/mm³ (リンパ球優位) と低下するも、意識障害は遷延し、左錐体路徴候が出現した。細菌性髄膜炎に続発性血管炎の合併を疑い、精査加療目的にて 9 月 26 日当院転院となった。

【入院時現症】 血圧 124/78 mmHg 脈拍 76/分 整体温 38.2°C SpO₂ 98% (Room air) 意識: JCSIII-100, 眼瞼結膜貧血なし, 甲状腺腫大なし, リンパ節触知せず, 呼吸音は清, 心音雑音なし, 腹部平坦かつ軟, 圧痛なし, 腸蠕動音良好, 両下肢浮腫あり。

【脳神経所見】 瞳孔径 (3 mm, 3 mm), 対光反射異常なし, 頭位眼反射は保たれており, その他の異常も認めず, 運動系では頭部右回旋位, 左上肢筋の痙縮をみとめた, 腱反射は上腕二頭筋, 上腕三頭筋, 腕橈骨筋で左優位に亢進, 膝蓋腱反射, アキレス腱反射は消失, 左 Bab-

inski 反射および左 Chaddock 反射は陽性であった, Myerson 徴候, 手掌頭反射を認めた。

【入院時検査所見】 CRP 0.76 mg/dl, 抗核抗体 640 倍, D ダイマー 12.9 μg/ml, ループスアンチコアグulant 中和前後比 1.20, カルジオリビン抗体 0.8 U/ml 未満, 甲状腺ホルモン正常, sIL-2R 正常, MPO-ANCA, アンギオテンシン変換酵素 (ACE) は正常, 前医では各種ウイルス抗体と結核菌 PCR 陰性, 髄液所見は, 当院入院時, 髄液蛋白 106 mg/dl, 細胞数 20 個/mm³, 糖 34 mg/dl であった, IgG index は 1.4 と高値, 髄液中肺炎球菌抗原は陰性, 髄液細菌, 真菌培養陰性, 心電図: 心拍 80/min, 正常洞調律, 胸部 X 線: CTR 65%, 両側リンパ節腫大なし, 腹部 X 線: 異常ガス像なし, 腹部超音波検査: 下大静脈径 15.2 mm 肝, 腎, 脾に異常なし, 下肢静脈超音波検査: 両側膝窩静脈同定できず, 胸部 CT: 左胸水少量, 聴性脳幹反応: 異常なし, 脳波: 全般性徐波 (δ 波), MRI Diffusion にて右中大脳動脈 (MCA) 穿通枝領域に淡い高吸収域を認めたが, FLAIR 画像にて同部位に異常は見られなかった, 当院入院時に施行した MRA にて右 MCA の狭窄を認め, 同日の 3 DCT にて右 MCA の M2 より末梢の途絶を認めた (図 1 a, b, c), 脳血流シンチにて右弁蓋部から基底核の血流低下を認めた。

【入院後経過】 続発性血管炎の合併を疑い施行したメチルプレドニン (mPSL) パルス療法 1 回目により意識状態は変化しなかったが, 髄液中細胞数 10 個/mm³ と低下, 糖 93 mg/dl 上昇, IgG index 1.0 と低下し, データ上ステロイドパルス療法の効果がみられたため,

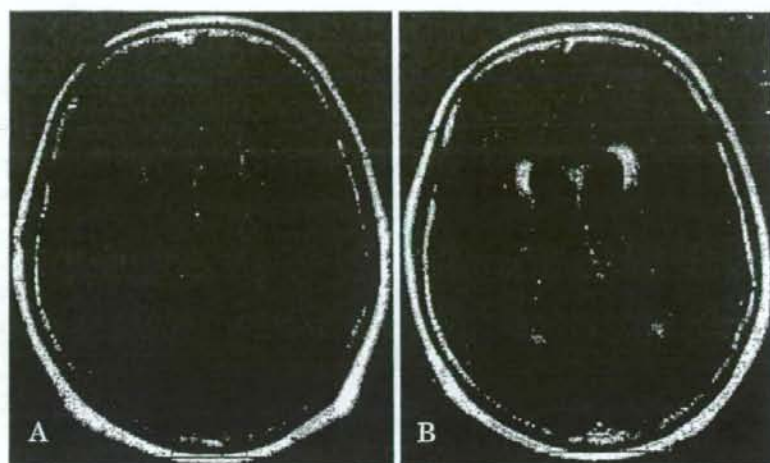


図2 右 MCA 穿通枝領域において一部の梗塞を残すのみとなった

表 血管炎を併発した成人感染性髄膜炎の報告例

年齢性	報告	初発症状	起因菌	症状増悪までの期間	血管炎発症時	画像	血管炎治療	転帰
① 76 M	2003 下地ら	発熱 意識障害	不明	30日後	発熱 意識障害	〈造影CT〉左前頭部 LDA に増強効果 〈SPECT〉同部位の血流低下	mPSL pulse	意識清明
② 50 M	同上	発熱 左眼瞼下垂 開口障害	不明	25日後	発熱 頭痛 左上下肢腱 反射亢進	〈Gd MRI〉左シルビウス裂に増強効果	mPSL pulse	症状軽快
③ 75 F	2006 高田ら	意識障害 左不全片痺 左共同偏視	B 群溶連菌	13日後	なし	〈CT, MRI〉 上矢状洞をほさみ両側前頭葉と小脳虫部に LDA	なし	ADL 自立
④ 57 M	同上	意識障害	肺炎球菌	10日後	嘔吐	〈CT〉両側前頭葉 LDA 〈Gd MRI〉同部位に増強効果 〈血管造影〉 MCA 分枝末梢の細動脈血管の先細り, 造影剤の停滞	mPSL 250mg/ day × 5day	ADL 自立 軽度 記憶力 障害
⑤ 74 F	同上	意識障害	肺炎球菌	12日後	なし	〈MRI〉大脳, 小脳に広範囲な LDA 〈MRA〉両 MCA 末梢に著明な狭窄	なし	ベッド上 全介助
⑥ 83 F	本例	意識消失 発熱	不明	50日後	左錐体路症状	〈MRI diffusion〉右 MCA 領域に高吸収域 〈MRI T2〉同部位に異常なし 〈CT angio〉右 MCA 末梢途絶	mPSL pulse	認知症 ADL 車椅子

mPSL パルス 2 回目を行った。パルス後に意識レベルの改善を認め、約 2 週間後に意識状態は II-30 まで回復した。頭部右回旋位も正中位に改善した。前医転院した後に PSL を漸減し、現在、意思疎通はできるが、認知症を残した。MRI FLAIR で入院時と退院後 6 カ月後を比

較すると、入院時、前頭側頭葉皮質の萎縮と側脳室の拡大を認め、退院後 6 カ月後では側脳室はさらに拡大していた。しかし、右 MCA 穿通枝領域においては一部の梗塞を残すのみで、完全な梗塞は免れた (図 2)。

考 察

細菌性髄膜炎に続発性血管炎を合併した高齢者の一例を経験した。本症例では髄液培養陰性であり起病菌は同定されなかったが、経過より細菌性髄膜炎に続発性血管炎の合併を疑った。ステロイドパルス療法にて、意識障害および左錐体路徴候は劇的に改善したが、認知症と車椅子レベルのADLといった後遺症を残した。

髄膜炎の典型的症状は頭痛、発熱、意識障害であるが、高齢者の初発症状は頭痛が少なく、意識障害が最も多く、しばしば早期診断が困難とされている。細菌性髄膜炎の初発症状は、65歳未満では頭痛が82.8%、意識障害が37.9%であるのに対し、65歳以上では意識障害が84.4%、頭痛が37.9%である¹⁾。本症例においても髄膜炎の典型的症状に乏しく、発熱にて入院加療したが、早期診断がなされなかった。肺炎球菌性髄膜炎による脳血管障害は、動脈系21.8%、静脈系9.2%と報告されている²⁾。血管炎の発症機序は、血管壁を介して多形白血球が血管腔内に侵入することによる血栓形成や閉塞によるもの、血管壁に炎症が波及し血管炎が起こり血管が狭窄することによるもの、あるいはフィブリン形成や沈着による閉塞によるものなどが報告されており³⁾、TNF- α 、IL-6などのサイトカインの関与も報告されている⁴⁾。血管炎を併発した成人感染性髄膜炎の報告例(表)⁵⁾⁶⁾では、髄液細胞数が減少した後に、続発性血管炎を合併していることが多く、その診断にはMRAが有用とされている。Pfisterらは、神経学的巣症状を来した患者やCTで異常を指摘された患者、および抗生剤投与3日後も意識障害が遷延する患者に対する血管造影の検討を行い、48%に血管壁の不整、動脈閉塞、上矢状静脈洞の血栓症などの異常がみられたと報告している⁷⁾。本症例も、髄液細胞数低下といった髄膜炎の加療は経過良好となった後

に、新たに左錐体路徴候が出現した。MRAにて右MCAのM2の狭窄とM3より末梢の描出不良を認めたが、CT血管造影ではM2狭窄は認めず、M3より末梢の描出不良のみを認めたため、左錐体路徴候はM3より末梢の血管炎と考えた。血管炎に対しては、ステロイドパルス療法を施行し梗塞巣は小さなものに止めることができた。続発性血管炎については、標準的な治療の報告はないが、ステロイドパルス療法が著効した報告例が散見され、本症例においても、後遺症として認知症を残したが救命し得た。

退院時診断もそうなっていると思います。高齢者の髄膜炎においては非特異的な症状に留意し、腰椎穿刺を積極的に行うとともに、続発性血管炎の合併を念頭におき、治療開始後も常に神経学的所見の変化に注意する必要があると考えられた。

文 献

- 1) Le Moal G, Roblot F, Paccalin M, Pasdeloup T, Roblot P, Becq-Giraudon B: Details of meningitis in the elderly. *Rev Med Interne* 2000; 21: 844-853.
- 2) Kestenbauer S, Pfister HW: Pneumococcal meningitis in adults: spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. *Brain* 2003; 126: 1015-1025.
- 3) Finel PF, Uphoff DF: Magnetic resonance imaging abnormalities with septic encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1189-1191.
- 4) Pathan N, Faust SN, Levin M: Pathophysiology of meningococcal meningitis and septicaemia. *Arch Dis Child* 2003; 88: 601-607.
- 5) 高田浩次, 小島 進: 脳梗塞を併発した成人細菌性髄膜炎の3例. *脳神経* 2006; 58 (4): 329-334.
- 6) 下地真哉, 栗野裕行: 細菌性髄膜炎治療後に生じた脳血管炎2例の検討. *神経治療* 2003; 20 (3): 280.
- 7) Pfister HW, Borasio GD, Dirnagl U: Cerebrovascular complications of bacterial meningitis in adults. *Neurology* 1992; 42: 1497-1504.

Short Communication

Olfactory stimuli and enhanced postural stability in older adults

Shannon Freeman^{a,b}, Satoru Ebihara^a, Takae Ebihara^a, Kaijun Niu^a, Masahiro Kohzaki^b,
Hiroyuki Arai^a, James P. Butler^{a,c}

^aDepartment of Geriatrics and Gerontology
Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University,
Seiryō-machi 4-1, Aoba-ku, Sendai 980-8575, Japan

^bDepartment of Internal Medicine and Rehabilitation Science
Tohoku University Graduate School of Medicine
Seiryō-machi 1-1, Aoba-ku, Sendai 980-8574, Japan

^cProgram in Molecular and Integrative Physiological Sciences
Harvard School of Public Health
Boston, Massachusetts 02115, USA

Running title: Olfactory stimuli and posture stability

Key words: black pepper, lavender, balance, force plate, trajectory length

Word count: 1170.

Correspondence to: Satoru Ebihara, MD, PhD
Department of Geriatrics and Gerontology
Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University,
Seiryō-machi 4-1, Aoba-ku, Sendai 980-8575, Japan
Tel: +81-22-717-7182
Fax: +81-22-717-8498
E-mail: sebihara@idac.tohoku.ac.jp