

ン抵抗性に密接に関連することを示している。

アディポネクチンは、TNF- α の分泌を抑制し、骨格筋や肝におけるAMPキナーゼ (AMPK) を活性化することで、脂肪酸燃焼を促進する。骨格筋においては糖取り込みを促進させ、肝臓においては糖新生を抑制する。またアディポネクチンは直接に血管に作用し、抗動脈硬化作用を有することが知られている。高アディポネクチン血症では心筋梗塞を起こしにくいことが報告されている (Pischon *et al.*, 2004)。傷害された血管内皮細胞で、Nuclear factor- κ B (NF- κ B) の制御を通じてTNF- α 依存性の接着因子、Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)、Intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)、E-selectin の発現を抑制する (Ouchi *et al.*, 2000)。

加齢に伴い血中アディポネクチン濃度は変化する。70歳以上と70歳未満の群で比較した磯部健ほか (2004) の研究では、70歳以上の群では血中アディポネクチン値が有意に高値であり、空腹時血糖や中性脂肪は低く、冠動脈危険因子集積数も少なかった。またArai, Y. *et al.* (2006) は、百寿者の血中アディポネクチン値は、対照高齢者群 (平均76.3歳) よりさらに高いことを報告した。しかし高齢者ではアディポネクチンを代謝する腎機能が低下していることや、アディポネクチンが低下したような人びとは高齢になる前に淘汰されている可能性も考慮される。また男性ではテストステロンの低下によりアディポネクチンが上昇するとの報告もある (Page *et al.*, 2005)。

a.2 レプチン

レプチンは脂肪組織から産生され、視床下部を介して摂食行動を抑制し、交感神経を介してエネルギー消費を亢進させる。他にも神経内分泌調節作用、血管新生促進作用、免疫機能調節作用などを有する。肥満では脂肪細胞からのレプチン産生が亢進し、高レプチン血症となるが、レプチンに対する応答性が低下するため、摂食の抑制、エネルギー消費亢進は起こらない (レプチン抵抗性)。肥満では高レプチン血症と高インスリン血症が共存する。レプチン抵抗性が顕著になると、肝臓・骨格筋・脂肪細胞に中性脂肪が沈着しFFAが各組織に流入するため、インスリン抵抗性が助長される。

加齢とともに男性ではレプチン濃度が緩やかに上昇する。レプチンの上昇が高齢者の食欲低下の一因である可能性も示唆される。

a.3 インスリン抵抗性とレニン-アンジオテンシン系 (RA系)

アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE-I) やアンジオテンシン II (AII) 受容体拮抗薬 (ARB) がインスリン抵抗性の改善や糖尿病の新規発症を抑制することからも、RA系はインスリン抵抗性に関与する。その機序として、AIIが有するインスリン受容体のセリンリン酸化亢進、IRS-1のチロシンリン酸化阻害とセリンリン酸化の亢進、低アディポネクチンの改善、および一部の薬剤で構造がチアゾリジン誘導体と類似するために生ずる作用等が考えられている。

加齢に伴いRA系の活性は低下するが、AII受容体は代償的に増加する (Belmin *et al.*, 1994)。このため高齢者においてもRA系阻害薬は有用と考えられる。RA系阻害薬はインスリン抵抗性改善作用の他にも、膵 β 細胞の障害に対する抑制効果が動物実験で報告されている。

b. メタボリックシンドロームの診断基準

世界の多くの機関よりMetSの診断基準が提唱されている (表13)。1999年に発表された世界保健機関 (WHO) の診断基準では、インスリン抵抗性を上流因子としてとらえ、IGT、IFG、2型糖尿病またはインスリン感受性の低下が必須項目とされている。さらに肥満 (ウエストヒップ比, BMI),

表 13 メタボリックシンドロームの診断に関する主な基準

危険因子	WHO 1999	NCEP ATP III 2001	AHA/NHLBI 2005	IDF 2007	日本 2005	
必須項目	—		—			
インスリン抵抗性	IGT, IFG, T2DM or インスリン感受性↓	必須項目を設定せず		—	—	
	+	次の3つ以上	次の3つ以上			
ウエスト周囲径 (cm)など	男性 W/H>0.90 and/or BMI>30 kg/m ² 女性 W/H>0.85 and/or BMI>30 kg/m ²	男性≥102 女性≥88	男性≥90 女性≥80	必須項目 男性≥90 女性≥80 + 次の2つ以上	男性≥85 女性≥90 + 次の2つ以上	
脂質代謝 (mg/dl)	TG HDL-C	TG≥150 and/or HDL-C 男性<35 女性<39	≥150 男性<40, 女性<50	≥150 or 治療中 男性<40, 女性<50 or 治療中	≥150 or 治療中 男性<40, 女性<50 or 治療中	TG≥150 or 治療中 and/or HDL-C<40 or 治療中
血圧 (mmHg)	≥140/90	≥130/85	SBP≥130 or DBP≥85 or 治療中	SBP≥130 or DBP≥85 or 治療中	SBP≥130 or DBP≥85 or 治療中	
血糖	IGT, IFG or T2DM	FPG>110 mg/dl* (DM 含む)	FPG≥100 mg/dl or 治療中	FPG≥100 mg/dl (DM 含む)	FPG≥110 mg/dl or 治療中	
その他	微量アルブミン尿					

*ADA (アメリカ糖尿病学会) の IFG 基準更新に伴い 2004 年に ≥100 へ改訂。

●WHO (世界保健機関) : *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus* : Geneva ; World Health Organization, Department of Noncommunicable Disease Surveillance ; 1999.

●NCEP ATP III (アメリカコレステロール教育プログラム成人治療委員会) : Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001 ; 285 : 2486-97.

●AHA/NHLBI (アメリカ心臓協会/国立心肺血液研究所) : Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. An American Heart Association / National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005 ; 112 : 2735-2752.

●IDF (国際糖尿病連盟) : International Diabetes Federation. *Worldwide definition of the metabolic syndrome*. 2007.
http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf

●日本 (メタボリックシンドローム診断基準検討委員会) : メタボリックシンドロームの定義と診断基準. 日本内科学会誌 2005 ; 94 : 188-203.

IGT : 耐糖能異常, IFG : 空腹時血糖異常, T2DM : 2型糖尿病, W/H : ウエスト/ヒップ比, WC : ウエスト周囲径, BMI : body mass index, TG : トリグリセリド (中性脂肪), HDL-C : HDL コレステロール, SBP : 収縮期血圧, DBP : 拡張期血圧, FPG : 空腹時血糖値

トリグリセリドまたは HDL-コレステロール, 血圧高値, 血糖高値, アルブミン尿のうち 2 項目以上あるものを MetS と診断する. 2001 年に発表されたアメリカコレステロール教育プログラム成人治療委員会 (NCEP-ATPIII) の診断基準では, 各危険因子に重みづけがないことが特徴で, ウエスト周囲径, トリグリセリド, HDL-コレステロール, 血圧, 空腹時血糖値という一般的な臨床指標から, 5 項目中 3 項目以上を満たすことにより診断される. 一般成人では, WHO および NCEP-ATPIII の診断基準による MetS は, MetS が心血管病変のリスクであること, また糖尿病の発症率が高いことが報告されている. アメリカ心臓協会/国立心肺血液研究所 (AHA/NHLBI) からの診断基準 (2005 年) は, 基本的に NCEP-ATPIII の診断基準の考え方を踏襲したもので, 変更点は, ①個人または人種としてインスリン抵抗性を起こしやすい場合は, ウエスト周囲径を調整すること, ②各危険因子に対して薬物治療を受けている場合はその項目を満たすこと, ③収縮期血圧もしくは拡張期血圧のどちらかが基準値を超えれば血圧高値の項目を満たすこと, ④空腹時血糖値を 110 mg/dl 以上から 100 mg/dl へと変更したことである.

2005年には、IDF（国際糖尿病連盟）および日本内科学会から新たな診断基準が提唱された。日本、IDFの診断基準では内臓肥満が必須項目となっていることが特徴である。臍高部レベルCTスキャンによる腹腔内脂肪面積 100 cm^2 に相当するウエスト周囲径は男性で85 cm、女性で90 cmであることから内臓肥満の基準値が設定された。IDFの診断基準でも、日本内科学会と同じ腹囲基準が採用された。腹囲基準に加え、脂質異常、高血圧、空腹時血糖の高値の中で、2項目以上満たすとMetSと診断される。IDFと日本内科学会の診断基準の違いは、トリグセリド高値とHDL-コレステロール低値を、単一の項目とするか、別個の項目とする点にある。

日本人における腹部肥満の基準値については、議論が多い。Eguchi, M. *et al.* (2007)によると、男性では腹部脂肪面積が 98 cm^2 、腹囲が84 cm、女性ではそれぞれ 75 cm^2 、80 cmより、動脈硬化性疾患が有意に増加するという。IDFは、2007年に新たな腹囲基準（男性90 cm以上、女性80 cm以上）を提唱している。また高齢者のMetSについて、とくに若・壮年者と異なるMetSの基準値を用いたほうが妥当であることを明確に示した報告はなく、高齢者でも成人と同じ診断基準が用いられている。

c. 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・壮警長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（大西, 2006）。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（Ninomiya *et al.*, 2007）。一方、NCEP-ATPIIIを用いたアメリカの疫学研究（Ford *et al.*, 2002）では、男女の頻度（21.8%、23.7%）には差が認められない。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85 cm以上、女性90 cm以上で、三つの項目（血中脂質、血圧、血糖）のうち二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20）。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85 cm、女性90 cm以上で、

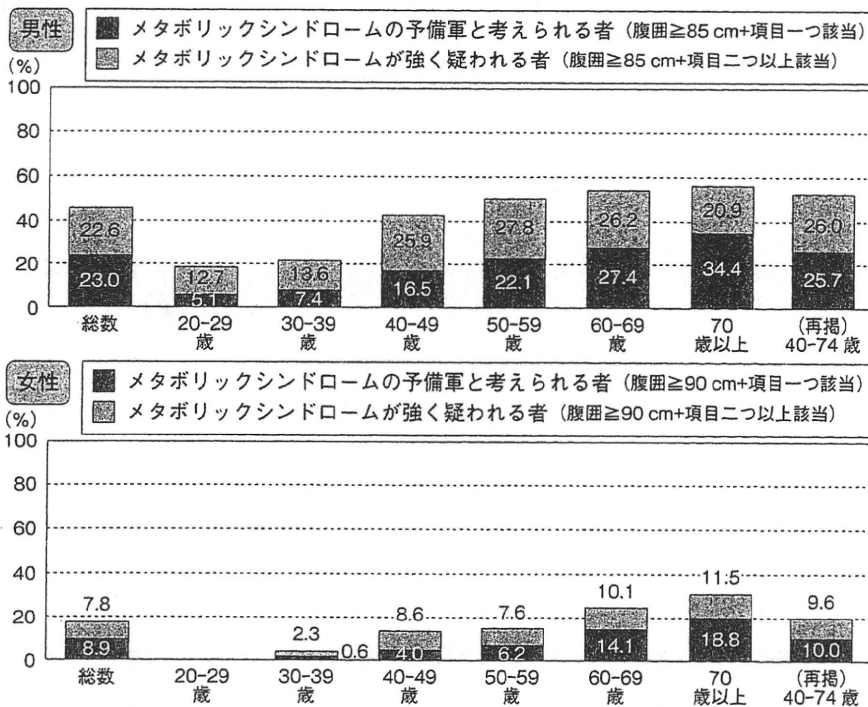


図20 メタボリックシンドローム（内臓脂肪症候群）の状況（2004年度 国民健康・栄養調査より）。

三つの項目（血中脂質，血圧，血糖）のうち一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，女性の3人に1人となる．

アメリカの調査でも，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（Ford *et al.*, 2002）．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（He *et al.*, 2006）．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．

d. 高齢者メタボリックシンドロームにおける血管疾患と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年追跡したアメリカの追跡調査では，NCEP基準のMetS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（McNeill *et al.*, 2006）．中国の60-95歳の高齢者を対象とした断面調査では，IDFの診断基準を満たすMetSは，冠動脈疾患が1.7倍，脳卒中が1.6倍高かった（He *et al.*, 2006）．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（Scuteri *et al.*, 2005；Otiniano *et al.*, 2005；Butler *et al.*, 2006；Ravaglia *et al.*, 2006；Simons *et al.*, 2007；Sattar *et al.*, 2008）．全死亡は1.2-1.5倍の相対危険度である．一方，非高齢者MetS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倍増加させる．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の危険因子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（Katzmarzyk *et al.*, 2006；Yoon *et al.*, 2007；Kadota *et al.*, 2007）．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の危険因子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のもう一つの臨床的意義は，2型糖尿病の発症が高いことである．非高齢者では約3-7倍，糖尿病の発症が上昇す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）の相対危険度であった（Sattar *et al.*, 2008）．わが国のデータはいまだみられないが，平成14年度の糖尿病実態調査（厚生労働省健康局総務課生活習慣病対策室，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．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．

e. 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, K. *et al.* (2004)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，NCEP基準を満たすMetS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。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(Kaiyala *et al.*, 2003)。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(Craft, 2005)。認知症予防の観点からも、高齢者MetSの管理は見逃せないポイントとなっている。

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。一方、腹部肥満は運動量の低下、ADL低下をきたす。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(Blaum *et al.*, 2007; Blazer *et al.*, 2006)。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ことができる。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、高齢者に特異的なMetSの意義を示している。

f. 高齢者メタボリックシンドロームの管理

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1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、両者の併用がもっとも効果的である。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。

食事療法としては、摂取カロリーを25 kcal/kg 標準体重を目安に、個々の体格や活動性・実現性を考慮して設定する。まずは、現体重の5%減を3-6ヵ月かけて実行する。

しかし高齢者で積極的な食事療法により、肥満の合併症を予防・改善でき、ADLやQOLの向上につながるかについてのエビデンスは十分ではない。むしろ高齢者MetSの心血管疾患への関与は、非高齢者ほど明瞭ではなく、栄養管理を中心とした生活習慣改善は非高齢者に比べると厳格性は小さいと考えられる。逆に無理な減量が、低栄養、活動性の低下、易感染性、骨粗鬆症の促進など、老人特有の望ましくない結果をもたらす危険に注意する。このため肥満を伴う高齢者MetSの管理にあたっては、年齢にかかわらず減量が必要と考えられる症例、つまり①動脈硬化性疾患や複数の生活習慣病を有する内臓脂肪型肥満症例、②下肢の骨関節障害を有する症例、そして③睡眠時無呼吸症を有する症例をまず対象とすべきである。

高齢者においても、運動療法は若年者と同等のインスリン感受性を得られることが期待できる(Rimbert *et al.*, 2004)。積極的な運動介入が必要と判断される場合には、患者と十分に相談のうえ、個人の運動許容量を把握したうえで身体トレーニングを実施する。骨関節疾患、循環器疾患、転倒のリスク、他の疾病が見逃されていないかとくに配慮する。さらに高齢者では運動への動機づけを維持することに難渋することが多い。体重減少や代謝疾患の改善など、得られた効果をこまめに本人に実

感させるなどの工夫が必要である。

運動によるインスリン抵抗性改善の機序について、最近新たな知見が蓄積されつつある。運動により骨格筋における脂肪酸の燃焼が増加し FFA が減少することで、肝臓におけるインスリン抵抗性は改善される。また運動による内臓脂肪の減少もインスリン抵抗性の改善につながる (Ryan *et al.*, 2001; Rinder *et al.*, 2004)。運動によるインスリン抵抗性やミトコンドリア機能の改善に、AMP キナーゼと PPAR γ coactivator-1 α (PGC-1 α) を介する分子機序が注目されている。運動により ATP が低下し AMP が相対的に増加すると、AMP キナーゼが活性化される。AMP キナーゼの活性化はインスリン非依存性に細胞膜への GLUT $_4$ の輸送を促進し、グルコースの細胞内への取り込みを高める。さらに AMP キナーゼが骨格筋においてミトコンドリアの biogenesis の制御因子である PGC-1 α の発現量を高め、ミトコンドリアの増殖や酸化的リン酸化に関連した酵素活性を調節すると報告されている (Attie *et al.*, 2003)。

インスリン抵抗性の改善を期待できる薬剤として、チアゾリジン誘導体 (TZD) とメトホルミンがある。ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 (peroxisome proliferators-activated receptor: PPAR) は、核内受容体スーパーファミリーの一つで、主に糖・脂質代謝にかかわる遺伝子群の発現制御を行う。PPAR には α , β/δ , γ の三つのタイプが同定されている。主たる発現臓器は PPAR α が肝臓、PPAR γ は脂肪細胞、PPAR δ は骨格筋をはじめとするさまざまな臓器となっている。PPAR α のアゴニストであるフィブラートは肝臓に作用し、脂肪酸酸化酵素発現促進や LPL 活性化などを介して、血中中性脂肪の低下作用や HDL コレステロール上昇作用を有しており、インスリン抵抗性を改善させるとされる。PPAR γ のアゴニストである TZD は前駆脂肪細胞を脂肪細胞に分化誘導することによりインスリン抵抗性を改善する。TZD には副作用として、浮腫、体重増加、心不全があり、高齢者ではその使用にあたっては慎重な管理を要する。RA 系抑制薬、 α 遮断薬にもインスリン抵抗性改善効果が報告されている。

7.6 甲状腺疾患

7.6.1 甲状腺機能低下症

a. 甲状腺機能低下症 (総論)

a.1 病態

甲状腺機能低下症は、甲状腺に異常を認める原発性甲状腺機能低下症と、上位中枢である脳下垂体や視床下部に異常を認める中枢性甲状腺機能低下症に分けられる (表 14)。甲状腺機能低下症の 9 割以上は原発性甲状腺機能低下症であり、その中でも甲状腺に対する自己抗体の出現による慢性甲状腺炎 (橋本病) が原因となる場合がほとんどである。高齢者の甲状腺機能低下症は緩徐に進行し、甲状腺機能低下による症状 (倦怠感, 易疲労感, 記憶力低下, 寒がり, 皮膚乾燥, 便秘など: 表 15) を認めても、老化に伴う生理的変化や他の疾患に伴う症状として見逃されてしまい、甲状腺ホルモンの補充が遅れてしまうことがしばしば認められる。

糖尿病学の進歩

2010

日本糖尿病学会編

44



慢性合併症の臨床 1 (神経障害)

4 糖尿病と中枢神経障害
—高齢者糖尿病と認知症—

櫻井 孝

国立長寿医療研究センターもの忘れ外来

● Key Words ● 高齢者糖尿病, アルツハイマー型認知症, 血管性認知症, インスリン抵抗性, 低血糖

Summary

認知症は幾多の合併症を潜り抜けてきた糖尿病患者が、高齢者になって向き合う最大の合併症である。糖尿病は脳血管性認知症のみならずアルツハイマー型認知症のリスクでもある。認知症のスクリーニングには、短期記憶・時間見当識の障害を診ることがポイントとなる。高齢者糖尿病の脳機能を守るために、高血糖・低血糖の管理、インスリン抵抗性、血管病変を抑制する治療戦略が重要である。

はじめに

70 歳以上の高齢者の約 35% に糖尿病およびその予備軍がみられ、その背景として肥満の増加がある。肥満では認知能低下がみられ、腹部肥満を基盤とするメタボリックシンドロームは認知症のリスクである。糖尿病と認知症の関連はさらに顕著であり、壮年期からのインスリン抵抗性が、高齢者となつての認知症発症につながる可能性が想定される。本稿では高齢者糖尿病での認知障害/認知症の原因、また認知症を合併した高齢者の糖尿病管理について述べる。

高齢者糖尿病における認知症の頻度

糖尿病と認知症の関連を調べた前向き疫学研究の結果を表 1 にまとめた¹⁾。血管性認知症 (vascular dementia : VaD) の相対危険はおおむね 2~3 倍であり有意な関連を示している。一

方、アルツハイマー型認知症 (Alzheimer type dementia : AD) の相対危険は 1.5~2.0 倍程度である。ロツテルダム研究では、糖尿病の経口薬治療群では相対危険が 2.4 倍、インスリン治療群では 4.3 倍であると報告された。わが国の久山町研究でも、耐糖能異常の VaD のリスクは約 4 倍、AD のリスクは 4.6 倍と報告されている²⁾。つまり糖尿病は VaD のみならず AD の危険因子であることは、ほぼコンセンサスを得たと考えられる。

筆者らが外来通院の高齢者糖尿病の認知症の頻度を調査したところ、認知症は 13.1%、AD は 10.4% と推計された³⁾。高齢者糖尿病の少なくとも 1 割以上に認知症が合併していることは見逃せない。

糖尿病の認知障害

高齢者糖尿病では認知症がなくても、脳機能

表 1. 2 型糖尿病における認知症の相対危険

	血管性認知症	アルツハイマー型 認知症
久山町研究 (1995)	2.8 (2.6~3.0)	2.2 (1.0~4.9)
Rochester study (1997)		2.3 (1.6~3.3)
British study (1998)		1.4 (1.1~1.7)
Rotterdam study (1999)	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)
OCTO-Twin study (2002)	2.5 (1.4~4.8)	0.8 (0.5~1.5)
Kungsholmen project (2004)	2.6 (1.2~6.1)	1.3 (0.9~2.1)

population-based cohort study のみ ; relative risk (95% CI)

(記憶, 注意, 前頭葉機能) は少し低下する. 高齢者糖尿病では, 何となくボーとしている, 少しもの忘れがあるといった例をしばしば経験する. 健常人, 2 型糖尿病でも, 高血糖は可逆的に情報処理速度, 作動記憶, 注意力などを障害する. 高血糖による代謝性脳症の閾値は, おおむね 270~300 mg/dL 程度と考えられる³⁾.

筆者らは, 健常者群, 糖尿病群, 早期 AD 群, 糖尿病+早期 AD 群でミニメンタルテスト (MMSE) の成績を比較した. 糖尿病群の MMSE の総点の成績は健常群よりやや低下していた. MMSE 下位項目では, 糖尿病群では計算・注意の課題の失点が目立ち, 早期 AD 群では時間見当識, 遅延再生の成績が有意に低値であった. 糖尿病+早期 AD 群では両者の特徴を重ね合わせたプロフィールを示した. つまり糖尿病で

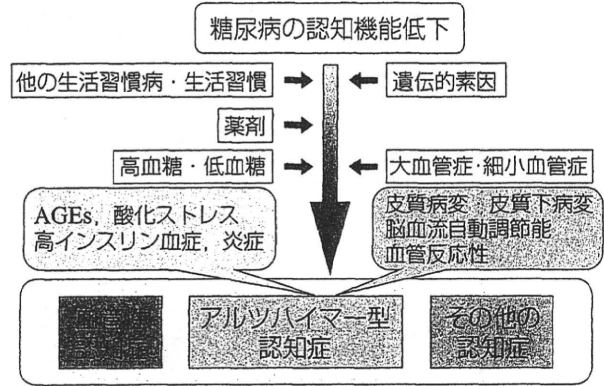


図 1. 糖尿病における認知症の発症機構

AD をスクリーニングするためには, 短期記憶, 時間見当識の障害を診ることが大切である⁴⁾.

糖尿病における認知症の発症機序

糖尿病に認知症の合併が多い機序として, 遺伝的な素因に加えて, 脳血管障害, 高血糖に伴う代謝異常, 脂質異常, 高インスリン血症, 低血糖の関与が考えられる. これらの血管, 代謝ストレスにより VaD, AD, あるいはその他の病型の認知症のリスクが上昇する (図 1). 特に AD では, 脳での高血糖の持続, advanced glycation end products (AGEs) や酸化ストレスの増加が, AD の神経変性を増大させる. また高インスリン血症は, AD の発症の根幹にかかわる可能性が指摘されている³⁾.

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作用する. 慢性の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, 脳内インスリンは低値となる (図 2). 脳でのインスリンシグナルはシナプス可塑性を調整するため, インスリンの作用不足は記憶や学習を低下させる. さらに脳のインスリン作用不足はアミロイドβ蛋白 (Aβ) やタウ病変などの病理過程を促

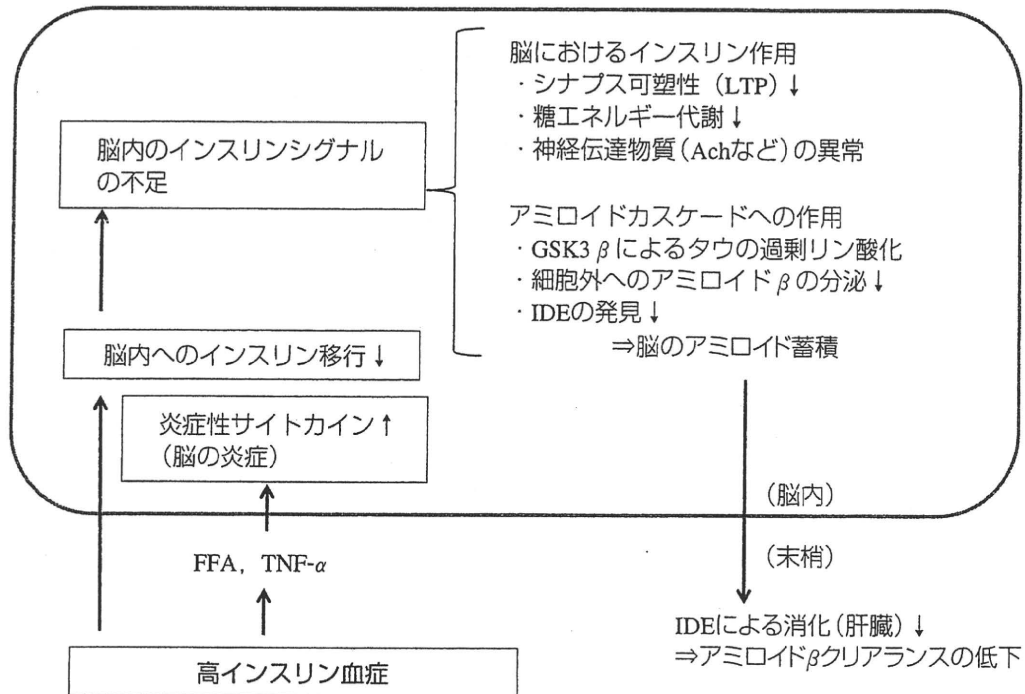


図2. 高インスリン血症とアルツハイマー型認知症

進し、ADの発症に深く関与する。またインスリン分解酵素はA β をも基質とするが、高インスリン血症ではA β の分解が拮抗阻害される。さらに高インスリン血症では炎症性サイトカインが上昇するが、脳内でもTNF- α 、IL-6などが上昇することが示されており、神経傷害の原因となる。高インスリン血症がADと糖尿病の発症機序に共通であることから、「ADは第3の糖尿病」と表現する研究者もいる。

チアゾリジン誘導体はインスリン感受性を改善させるが、ADと糖尿病を合併した例でピオグリタゾン投与により認知機能が改善することが報告されている³⁾。中枢神経でのインスリン作用の改善は、AD治療の1つのポイントとなるかもしれない。

最近、認知症との関連において低血糖の重要性が海外で確認された⁵⁾。重症の低血糖発作が1回以上あると認知症の相対危険は1.26倍、発作が2回以上あると約2倍に上昇する。

認知症の抑制を見据えた高齢者糖尿病の管理目標

わが国における高齢者の認知症、糖尿病の増加を考えると、認知症の危険因子としての糖尿病のインパクトは重大である。現在のところ糖尿病を治療することで認知症の発症を抑制できたとする前向き介入試験はみられない。わが国の高齢者糖尿病治療ガイドラインでは、高齢者でも高血糖は正常化を図ることが望ましいとされる⁶⁾。しかしこのガイドラインでは、高齢者の脳機能を守る視点からの検討はなされていない。海外の研究では、HbA1cが1%上昇すると、軽度認知障害と認知症を含めたリスクが1.4倍上昇するという⁷⁾。しかし低血糖は避けるべきであり、認知症を抑制するための血糖管理の目標値についてのエビデンスが待たれる。その意味で糖尿病による代謝性脳症の閾値が約300 mg/dLであることは、一つの目標値になる

表2. 現在の医療・介護制度において考慮すること

- ◎認知症の早期診断
 - ◎処方方をシンプルにする
 - 薬剤を必要最小限とする, 内服回数を減らす, 一包化
 - 経口薬: 食直前の内服も考慮する
 - インスリン: 持効型 1 回～速効型 3 回/日から, 介護者の都合も考慮
 - 実現性, 安全性の高い方法を選択する
 - 服薬の確認 (薬箱などの利用, 介護者が電話で内服を指示)
 - ◎配食サービスの利用
 - ◎看護, 介護, ケアマネジャーとの連携
 - ◎血糖管理目標の設定 (低血糖を避ける, 高血糖をどこまで許容するか)
 - ◎シックデイ対策をあらかじめ決めておく
 - ◎介護保険意見書: 内服薬, インスリン管理でどのような困難があるのか具体的に記載する
- 〔「第2回 糖尿病と認知症を考える会」より〕

と考えられる。

認知症を合併した高齢者糖尿病を今どうするか?

糖尿病に認知症が合併すると治療のアドヒアランスは極めて低下する。やむを得ず高血糖を許容するとさらに認知能が悪化し, 急性代謝失調のリスクともなる。主治医は最も難しい認知症の管理を強いられることになる。われわれは

「糖尿病と認知症を考える会」を開催し, 認知症・糖尿病の様々な問題点に対して, 根本的な解決は難しいが現状行える工夫について地域の医師・コメディカルと討論した (表2)。参考になれば幸いである。

文献

- 1) Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, *et al.*: Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol* 2006; **5**: 64-74.
- 2) 清原 裕: 老年医学的観点の久山町研究. 日本老年医学会雑誌 2007; **44**: 537-545.
- 3) 櫻井 孝: 糖尿病と認知症. 老年精神医学雑誌 2010; **21**: 308-315.
- 4) Sakurai T, Kuranaga M, Akisaki T, *et al.*: Differential mini-mental state examination profiles of older people with diabetes mellitus with early Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2007; **55**: 955-956.
- 5) Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, *et al.*: Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009; **301**: 1565-1572.
- 6) 井藤英喜: 高齢者の糖尿病. 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, 日本糖尿病学会(編), 南江堂, 2007, 211-219.
- 7) Yaffe K, Blackwell T, Whitmer RA, *et al.*: Glycosylated hemoglobin level and development of mild cognitive impairment or dementia in older women. *J Nutr Health Aging* 2006; **10**: 293-295.

Essential Points

- ◆認知症は, 高齢者糖尿病の新たな合併症として位置づけられる。
- ◆認知症の早期発見, 予防を見据えた糖尿病治療が求められている。

認知症を取り巻く環境変化

認知症短期集中

リハビリテーションの効用

鳥羽 研 二

認知症短期集中リハビリテーションが

介護保険で認定されるまでの経過
平成17年まで、全国老人保健施設協会学術委員会によって、認知症に対する非薬物療法の効果の報告書が厚生労働省に提出され、介護保険で認可するかどうかの議論が行われた。当時は、認知症の専門家の中で、非薬物療法に対する理解は極めて低く、効果を疑問視する声も多かったという。しかし、米国精神神経学会は、非薬物療法のレビューを掲載し、その中で、エビデンスレベルも検討されてきており、有効性の高いとされた項目は複数に上る(表①)。

介護保険で認可された内容は、リハビリテーション職(P.T、O.T、S.Tのいずれか)がマニッマンで、20分以上、週3回、1回600円を入所から3カ月以内算定できるというものであった。人件費に比べ極めて低コストしか認められなかった、実際の効果を見極めるといふ国の姿勢が反映されていたと考える。

効果の検証

平成18年度から、認知症短期集中リハビリテーションは本当に効果があるかという調査(厚生科学研究)が開始され、筆者が研究班の責任

①認知機能訓練のEBM (A~Dはエビデンスレベル)

有効性が確立

介護者の教育：在宅復帰、入所減少 A

行動異常に対する介護者の対処訓練が有効 (BPSD、うつ) A

運動療法は認知機能低下を抑制 A

記憶訓練は問題行動、うつに有効 B

有効な可能性

現実見当識訓練は記憶力、在宅復帰率向上 D

回想法は抑鬱に効果 (ROTとの併用有効) D

無効な可能性大

Validation

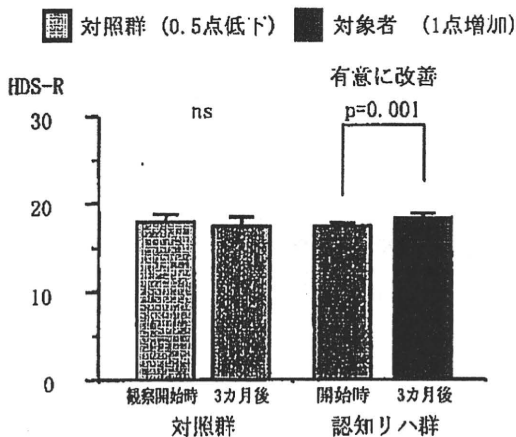
者を任じられた。平成19年度で解析対象者を35施設271人(対象206名、86・1±8・1歳、HDS-IR・17・8±6・8、対照65名、84・6±7・4歳、HDS-IR・17・3±5・9)で効果を検定した結果、「意欲の向上」「活動」「ADL」についてはつきり効果が出たばかりでなく、中核症状である認知機能に対しても有意な改善が認められた(図②)。

わずか3カ月のリハビリとはいえ、薬物療法に匹敵する効果が認められた。なお、対照群は通常のグループレクリエーションを継続した群である。

特筆すべきは、周辺症状に対しては、非定形精神病薬や漢方薬などに匹敵する非常に強い改善効果が認められた。しかも頻度の高い周辺症状の8割くらいに有効であるというインパクトのある成績が得られた(表③)。

周辺症状の内容を検討すると、何度も同じ話を繰り返す、物をなくすといった、中核症状関

②認知リハビリテーション前後の HDS-R の変化
認知機能 (HDS-R)



連のエピソードや、無関心、昼間寝てばかりいるといった陰性症状に効果があったばかりでなく、暴言という陽性症状や、昼夜逆転といった概日リズム障害にも効果があったことは予想外

③周辺症状下位項目の前後の値の有意差

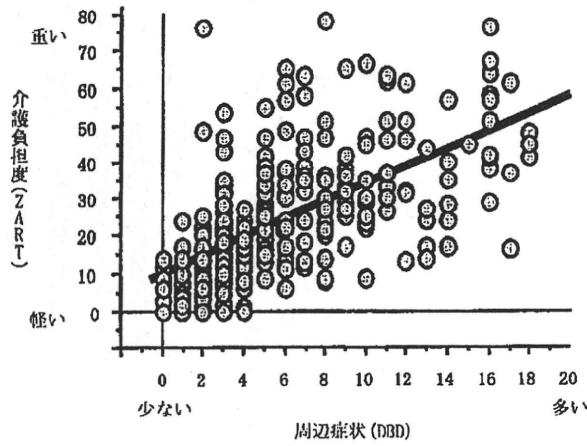
	対照群	認知リハ群
物をなくす	ns	p=0.003
昼間寝てばかり	ns	p=0.0023
介護拒否	NA	p=0.0072
何度も同じ話	ns	p=0.022
暴言	NA	p=0.0097
言いがかり	NA	p=0.0006
場違いな服装	NA	p=0.0023
ため込み	ns	ns
無関心	ns	p=0.0072
昼夜逆転	ns	p=0.0593
常同行動	p=0.08	ns
散らかし	ns	ns
徘徊	ns	ns

NA = not available

の驚きであった。認知症の行動障害は、今回認知症行動障害スケール (DBDスケール) で測定しているが、杏林大学もの忘れセンターにおける450人以上のデータから、このDBDス

④介護負担と周辺症状

$$ZART = 10 + 2.4 \times DBD; R = 0.61, n = 476$$



ケールと介護負担は非常に強い正の相関が得られている(図④)。

在宅復帰への大きな手がかかり

周辺症状というのは「物をなくす」、「昼間寝てばかりいる」、「介護拒否」、「何度も同じ話」、「暴言」など家族の介護負担に大きく関わる症状で、この周辺症状が3カ月間のリハビリとはいえ相当改善が見られたということは、老健施設の当初の目的であった在宅復帰への大きな手がかかりになる。

中等症以上の認知症に関するサブ解析と

介護報酬の改定

今回の症例でHDSIR15点未満で再解析を行ったところ、これも予想外のことであったが、HDSIRや周辺症状はより明確な改善効果が得られた。これらの成績は、平成21年4月から介護報酬改定に反映され、1回2、400円

に大幅なアップが認められたばかりでなく、中等度以上の認知症にも適用拡大され、さらに療養型病床やデイケアでも行えるようになった。現在利用可能施設は、老人保健施設では10%未満で、全国老人保健施設協会のホームページで公開している。今後急速な普及が期待される。

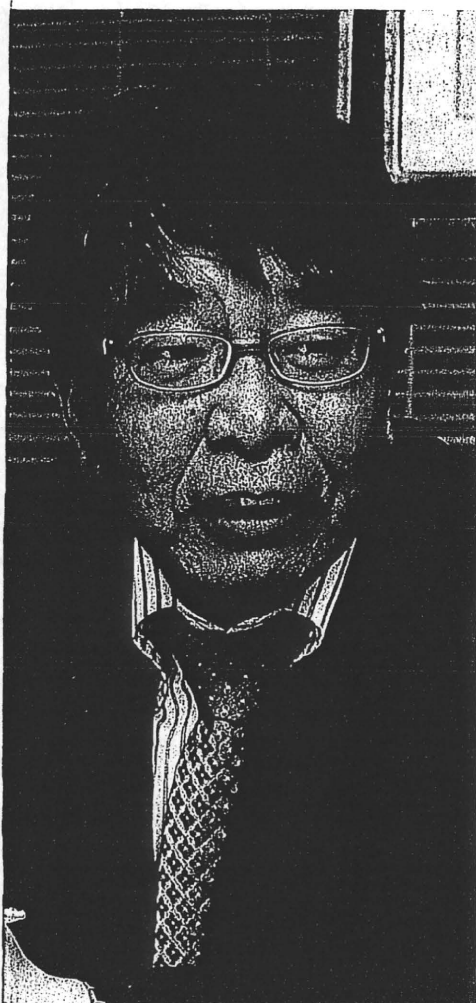
(国立長寿医療センター 病院長)

文献

- 1) 鳥羽研二：認知症ケアと医療の地域連携…新たな認知症ケアネットワークの構築に向けて、Geriatric Medicine, 45, 1073-1075(2007)

認知症・BPSDの薬物治療と抑肝散の位置づけ

認知 症の中核症状とされる記憶力低下、判断力低下、実行機能障害などの認知機能障害は臨床像の一部でしかなく、一方で妄想、無気力、焦燥、行動異常などの多彩な周辺症状 (behavioral and psychological symptoms of dementia ; BPSD) がご家族に大きな介護負担を強いています。したがってBPSD治療では、これらの介護負担を軽減するとともに患者さんの心身の予後も改善させるような包括的な薬物治療が求められています。ここでは認知症をご専門に診療、研究されてきた先生方からBPSDに対する薬物治療と抑肝散の位置づけについてご提言いただきました。 (2010年2月3日開催、お肩書は当時)



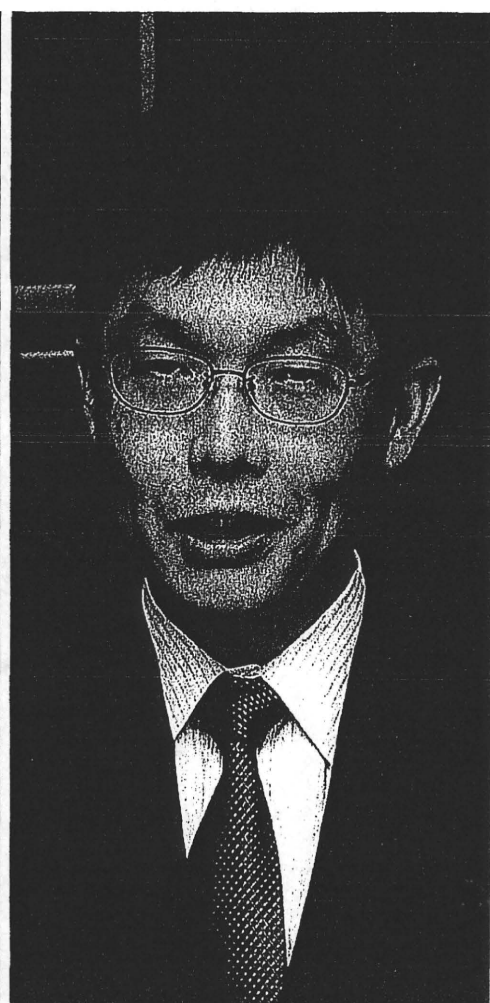
鳥羽 研二

杏林大学医学部高齢医学
教授/司会



河野 和彦

名古屋フォレストクリニック
院長



水上 勝義

筑波大学大学院 人間総合科学研究科 精神病態医学分野
准教授

認知症治療の現状と問題点

鳥羽 本日は認知症のBPSDに対する薬物治療について、ご専門の先生方とともに考えてみたいと思います。認知症には、アルツハイマー病(AD)、レビー小体型認知症(DLB)、脳血管性認知症(VD)、前頭側頭葉変性症(FTLD)などの疾患タイプがありますが(図1)、まず河野先生、現在の認知症の薬物療法についての全体的な問題点からお話いただけますか。

河野 認知症の中核症状をターゲットにする初めての治療薬として、ドネベジルの登場に多くの医師が活気

づきました。しかし、ここ2~3年は暴力、徘徊、幻覚、無気力などのBPSDが介護者を苦しめているとして問題となっています。家族会の場でも介護のコツを習得するよりもストレスを発散したり、慰め合う場になっていることが多く、認知症患者を介護されるご家族は非常に深刻な状況にあると感じています。認知症の進行をくい止めることを主眼にするのが内科学の視点だとしたら、老年科学には介護者を助けることにも配慮するという認識があります。ところがBPSDに効果があるといわれている治療薬が、認知症の疾患適応を得ていない点は大きな課題です。

鳥羽 認知症の薬物療法について

は、河野先生のように認知症を専門に診療されてきた経験豊富な医師と、一般病院でときどき認知症も診療する医師あるいは診療所の医師とでは、治療薬の使い分けの知識にかなり差があるような気がします。河野 最近では認知症の治療薬について、多くの論文からエビデンスを解析し、お勧め度Aなどと分類して治療薬を整理されているマニュアルも出版されています。研究的には頭の整理ができてよいのですが、認知症をあまり多く診療されていない医師がこのようなマニュアルをもとに治療法を検討すれば、とりあえずはお勧め度Aから使用することを考えてしまうでしょう。

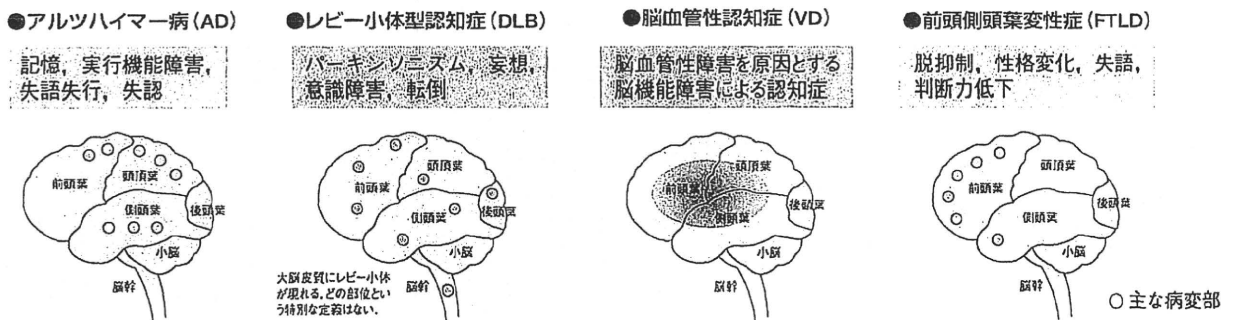


図1 認知症の各疾患タイプの特徴と主な病変部

河野和彦, 認知症治療28の満足. 女子栄養大学出版部, 2009. を一部改変.

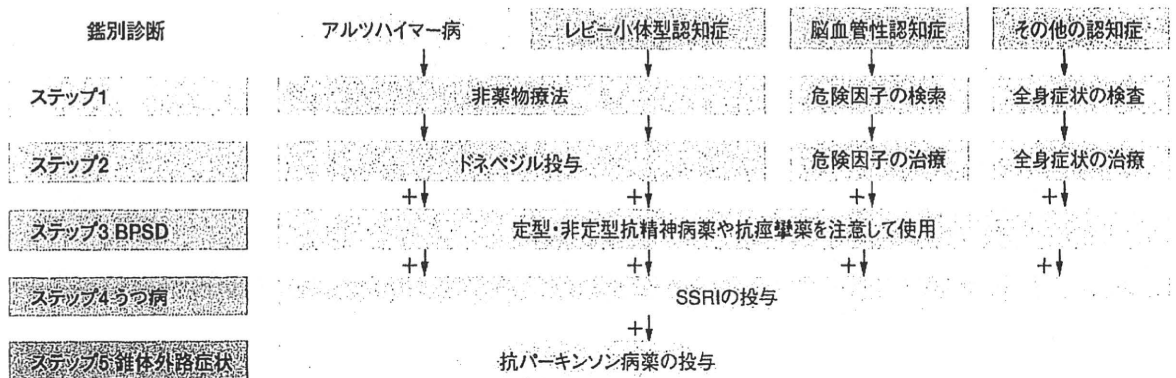


図2 改訂版認知症の治療ガイドラインのフローチャート

日本認知症学会, 編. 認知症テキストブック. 中外医学社. 2009. より.

しかし、認知症にはパーキンソン病 (PD) と DLB などの鑑別の難しい病態や、AD と VD の合併など診断の難しい病態なども多く (図2)、臨床ではこのようなマニュアルは使いにくいかもしれません。

DLBでは抑肝散が第1選択薬になる

河野 私も独自に認知症診療マニュアルを作っていますが、一般の先生方にはADにともなう陽性症状はチアプリドを第1選択薬として提案しています。抑肝散 (TJ-54) はこれまで脇役的な位置づけでしたが、私はDLBでは抑肝散を第1選択薬

としています。

(認知症疾患治療マニュアル「コウノメソッド2010」は名古屋フォレストクリニックのホームページに掲載されています。
http://www.forest-cl.jp/index.html)

鳥羽 水上先生は、認知症をとりまく現状について、どのようにお考えでしょうか。

水上 私は精神科ですからBPSDの強い方を診療することが多いのですが、症状の強い場合には抗精神病薬を使わざるをえないケースがありました。しかし、2005年に米国食品医薬品局 (FDA) とそれに続いて厚生労働省から、抗精神病薬は高齢者において死亡率を高めることとした警告が発表されたことで、抗

精神病薬を使わないBPSDマネジメントが求められています。2005年の岩崎鋼先生らのランダム化比較試験¹⁾で抑肝散がNPIスコアの有意な改善を示したことから、近年、抑肝散の臨床研究が数多く実施されBPSDに対する幅広い有効性が報告されています (表1)。関東20施設106例を対象とした無作為化クロスオーバー試験でも、抑肝散投与と非投与ではNPIスコアの合計点で優位な改善が認められました (図3)¹⁾。抗精神病薬に代わる治療薬の1つとして、BPSDに効果を示す抑肝散の存在は臨床医にとっては非常に大きな意義があると思います。

表1-① 認知症のBPSDに対する抑肝散の治療効果を検討した主な臨床研究

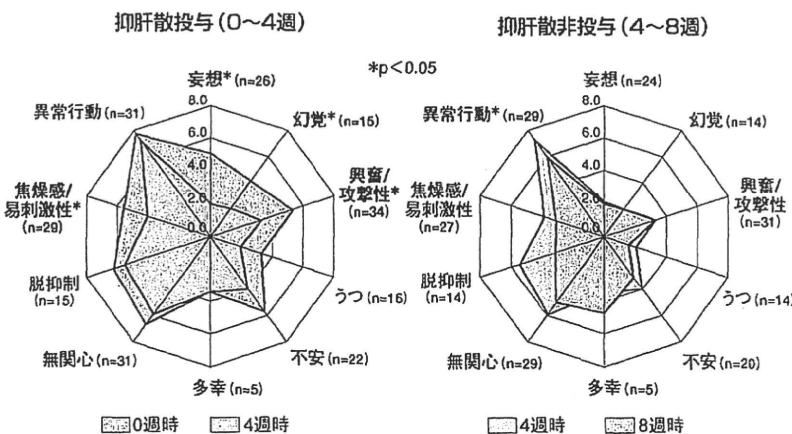
	目的	対象疾患	試験デザイン	登録症例数	施設数	投与期間	評価スケール
岩崎 ¹⁾ , 他 (東北大学)	認知症におけるBPSDとADLに対する抑肝散の効果と安全性を観察者盲検ランダム化比較臨床試験で検討	AD, VD, DLB, ADとVDの混合型	ランダム化比較試験	52例	—	4週	NPI, MMSE, Barhel
水上 ²⁾ , 他 (関東地区)	BPSDを有する患者に対する抑肝散の効果の検討 (BPSDに対する抑肝散の効果はクロスオーバー、多施設にて検討)	AD, DLB, ADとVDの混合型	クロスオーバー (非投与)	106例	20施設	4週	NPI, MMSE, IADL (外来), Barhel (入院), Zarit
門司 ³⁾ , 他 (九州地区)	アルツハイマー病の入院・入所患者に対する12週間の抑肝散の効果の検討 (スルピリドで症状が消失しなかったBPSD患者を対象とし、抑肝散投与群と非投与群で比較)		並行群間 (非投与/スルピリド併用)	16例	16施設	12週	NPI, MMSE, Barhel
岡原 ⁴⁾ , 他 (南九州地区A)	アルツハイマー病の通常診療下での抑肝散の効果の検討 (ドネベジルで症状が消失しなかったBPSD患者を対象とし、抑肝散投与群と非投与群で比較)	AD	並行群間 (非投与/ドネベジル併用)	63例	18施設	4週	NPI, MMSE, DAD
林 ⁵⁾ , 他 (南九州地区B)	アルツハイマー病の通常診療下での抑肝散の効果の検討 (通常診療 [約80%が抗精神病薬併用] で症状が消失しなかったBPSD患者を対象とし、抑肝散投与群と非投与群で比較)		オープン (抗精神病薬併用)	29例			
岩崎 ⁶⁾ , 他 (全国DLB)	レビー小体型認知症に対する抑肝散の効果の検討 (特に幻覚に対する効果の確認)	DLB	オープン	63例	15施設	4週	NPI, MMSE, Zarit
長田 ⁷⁾ , 他 (東北地区)	血管性認知症のBPSDに対する抑肝散の効果の検討	VD	オープン	13例	—	4週	NPI, MMSE, Barhel, DAD

表1-② 各臨床研究のNPIサブスケールの概要

	岩崎, 他 (東北大学)	水上, 他 (関東地区A群)	水上, 他 (関東地区B群)	門司, 他 (九州地区)	岡原, 他 (南九州地区A)	林, 他 (南九州地区B)	長田, 他 (東北地区)
総合	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
妄想	○	○	○	○	○	○	○
幻覚	○	○	○	○	○	○	○
興奮/攻撃性	○	○	○	○	◎	○	○
うつ	○	○	○	○	○	○	○
不安	○	○	○	○	○	○	○
多幸	○	○	○	○	○	○	○
無関心	○	○	○	○	○	○	○
脱抑制	○	○	○	○	○	○	○
焦燥感/易刺激性	○	○	○	○	◎	○	○
異常行動	○	○	○	○	○	○	○

◎ 群間差あり, ○ p<0.05 (サブスケールの多重性については考慮していない)
 岩崎, 他(全国DLB)のデータは現在, 未掲載。

● A 群



● B 群

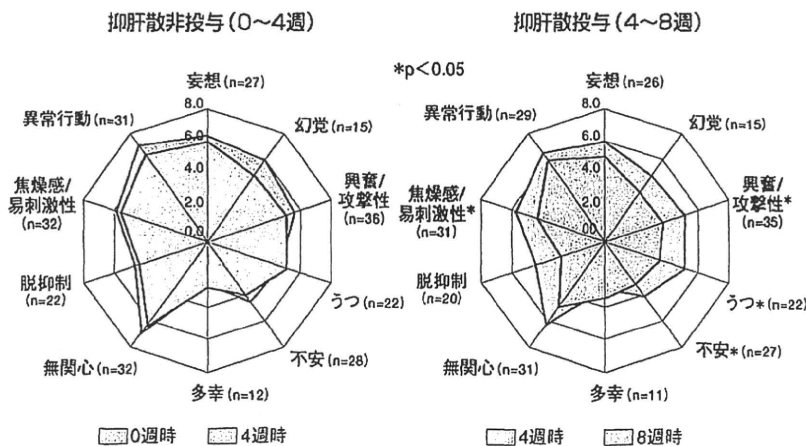


図3 無作為化クロスオーバー試験のNPIサブスケールスコア(水上, 他)

高齢者の薬物治療は
こまめな治療薬の調整を

鳥羽 先生方が診療されている認知症患者さんの平均年齢はおいくつですか。

河野 76歳です。

水上 70~80歳代が多いですが、一方で初老期の認知症の方も多いので、2層に分かれる感じがします。

鳥羽 当科も77歳ぐらいですが、若年性認知症は別として70歳代後半になると、認知症に対する薬物療法と同時に75歳以上の高齢者に対する薬物療法という面もあります。

水上 高齢者の生理学的特徴として、腎臓、呼吸器、神経などの生理的老化に加え、恒常性維持機能の低下による水・電解質異常を起こしやすいこと、感染等に対する生体防御機能や栄養の低下により疾患が慢性化しやすいことがあげられます。

また、排泄能が低下しているため薬が体内に長期間残りやすく、副作用が出やすくなります。鎮静のかかる薬や抗コリン作用を持つ薬は、特に後期高齢者では認知機能や身体機能の低下、排尿障害や便秘といった問題を容易に引き起こします。そのため高齢者の薬物療法ではできるだけ鎮静や抗コリン作用の少ない薬剤を選択することが原則です。

鳥羽 老年医学では医療介入の大きな目的の1つに、服用薬剤数を減らすことがあります(表2)。私はこのガイドラインでは高齢者の服用薬剤数は5種類以下にすべきとしましたが、独居老人や介護する伴侶も高齢化しているようなケースではまず薬剤数を減らすことが必要です。その