

表6 Geriatric Depression Scale(GDS)簡易版の日本語訳(文献⁴⁾より引用)

	項目	1	0	1か0を記入
1	毎日の生活に満足していますか	いいえ	はい	
2	毎日の活動力や周囲に対する興味が低下したと思いますか	はい	いいえ	
3	生活が空虚だと思えますか	はい	いいえ	
4	毎日が退屈だと思えることが多いですか	はい	いいえ	
5	大抵は機嫌良く過ごすことが多いですか	いいえ	はい	
6	将来の漠然とした不安に駆られることが多いですか	はい	いいえ	
7	多くの場合は自分が幸福だと思いますか	いいえ	はい	
8	自分が無力だなと思うことが多いですか	はい	いいえ	
9	外出したり何か新しいことをするよりも家にいたいと思えますか	はい	いいえ	
10	なによりもまず、物忘れが気になりますか	はい	いいえ	
11	いま生きていることが素晴らしいと思えますか	いいえ	はい	
12	生きていても仕方がないと思う気持ちになることがありますか	はい	いいえ	
13	自分が活気にあふれていると思えますか	いいえ	はい	
14	希望がないと思うことがありますか	はい	いいえ	
15	周りの人があなたより幸せそうに見えますか	はい	いいえ	

1, 5, 7, 11, 13には‘はい’に0点, ‘いいえ’に1点を, 2, 3, 4, 6, 8, 9, 10, 12, 14, 15にはその逆を配点し合計する。5点以上がうつ傾向, 10点以上がうつ状態とされている。

表 7 生活意欲の指標(vitality index) (文献⁹⁾より引用)

1) 起床(wake up)		
いつも定時に起床している		2
起こさないと起床しないことがある		1
自分から起床することがない		0
2) 意志疎通(communication)		
自分から挨拶する, 話しかける		2
挨拶, 呼びかけに対し返答や笑顔がみられる		1
反応がない		0
3) 食事(feeding)		
自分で進んで食べようとする		2
促されると食べようとする		1
食事に関心がない, 全く食べようとしない		0
4) 排泄(on and off toilet)		
いつも自ら便意尿意を伝える, あるいは自分で排便, 排尿を行う		2
時々尿意, 便意を伝える		1
排泄に全く関心がない		0
5) リハビリ, 活動(rehabilitation, activity)		
自らリハビリに向かう, 活動を求める		2
促されて向かう		1
拒否, 無関心		0

除外規定: 意識障害, 高度の臓器障害, 急性疾患(肺炎など発熱)

判定上の注意

- 1) 薬剤の影響(睡眠薬など)を除外。起床できない場合、開眼し覚醒していれば2点
- 2) 失語の合併がある場合、言語以外の表現でよい
- 3) 器質的消化器疾患を除外。麻痺で食事の介護が必要な場合、介助により摂取意欲があれば2点(口まで運んでやった場合も積極的に食べようとすれば2点)
- 4) 失禁の有無は問わない。尿意不明の場合、失禁後にいつも不快を伝えれば2点。
- 5) リハビリでなくとも散歩やレクリエーション、テレビでもよい。寝たきりの場合、受動的理学運動に対する反応で判定する。



GERONTOLOGY
Overview and Perspectives

新老年学

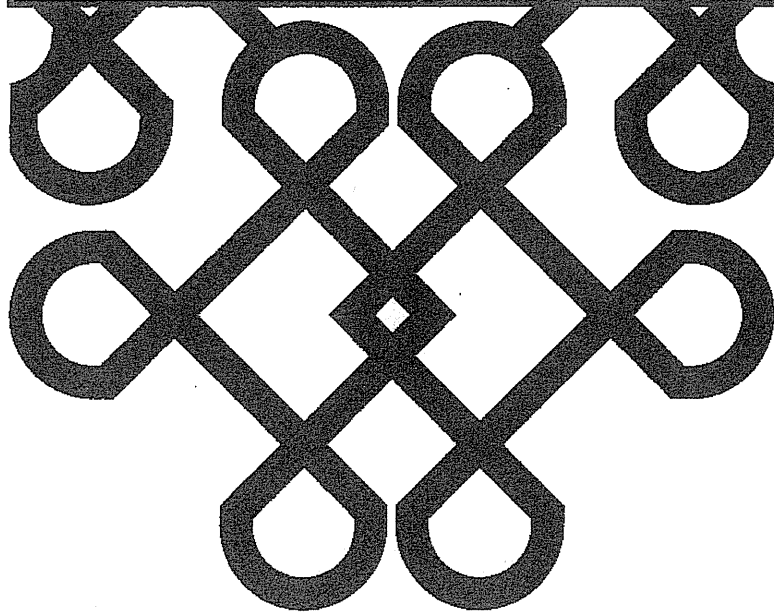
第3版

[編集代表]

大内尉義・秋山弘子

[編集顧問]

折茂 肇



東京大学出版会

が、合併に注意すべき疾患として甲状腺機能低下症がある。

7.5 肥満とやせ, メタボリックシンドローム

7.5.1 高齢者の肥満とやせ

加齢とともに腎機能・心機能・循環動態などともに代謝機能が衰えていく。これらの変化に加え、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、肥満ややせの原因となる。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 (Stevens *et al.*, 1998)。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、加齢に伴う身長の高さの低下、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。さらに高齢者の肥満とやせは、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。これらのことから高齢者の肥満とやせには、若年者のそれとかなり違った考え方が必要となる。本項では最近の研究成果をふまえ、高齢者の肥満とやせに関するこれまでの知見を整理する。

a. 国民健康・栄養調査に基づく肥満とやせの実態調査

2004年度の国民健康・栄養調査によると、男性・女性とも高齢者の肥満 (BMI \geq 25) の割合は、10年前 (1994年) と比較して増加し、やせ (BMI $<$ 18.5) は減少している (図12, 13)。男性では30-60歳代まで肥満の割合がほぼ横ばいであるのに対し、女性では60歳代まで加齢とともに肥満の割合が高くなる。高齢者の肥満は男性・女性とも25%程度、やせは約10%にみられる (図12)。

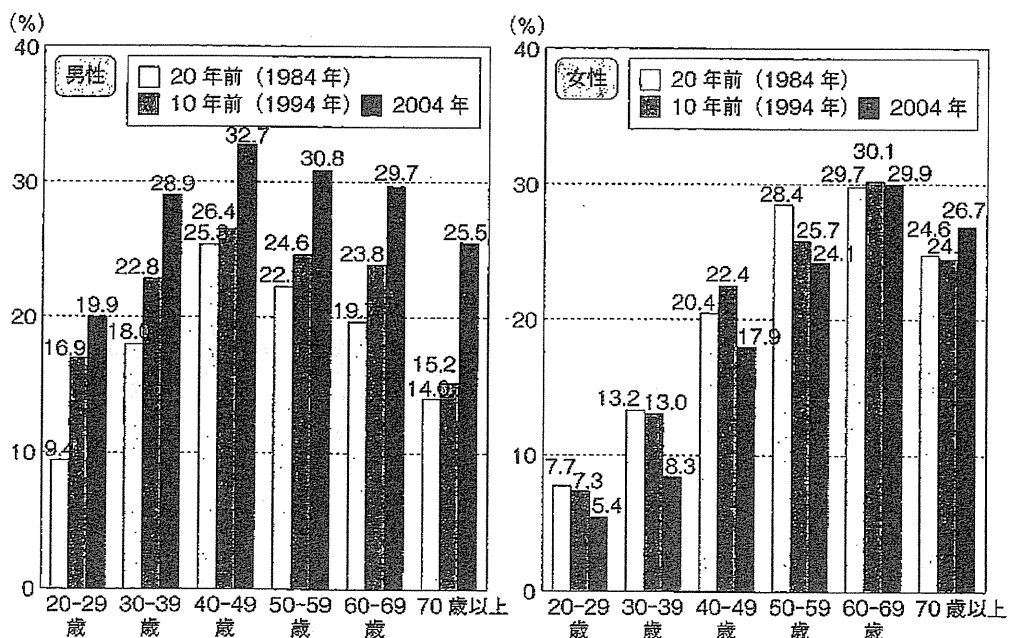


図12 肥満者 (BMI \geq 25) の割合
(2004年度 国民健康・栄養調査より)。

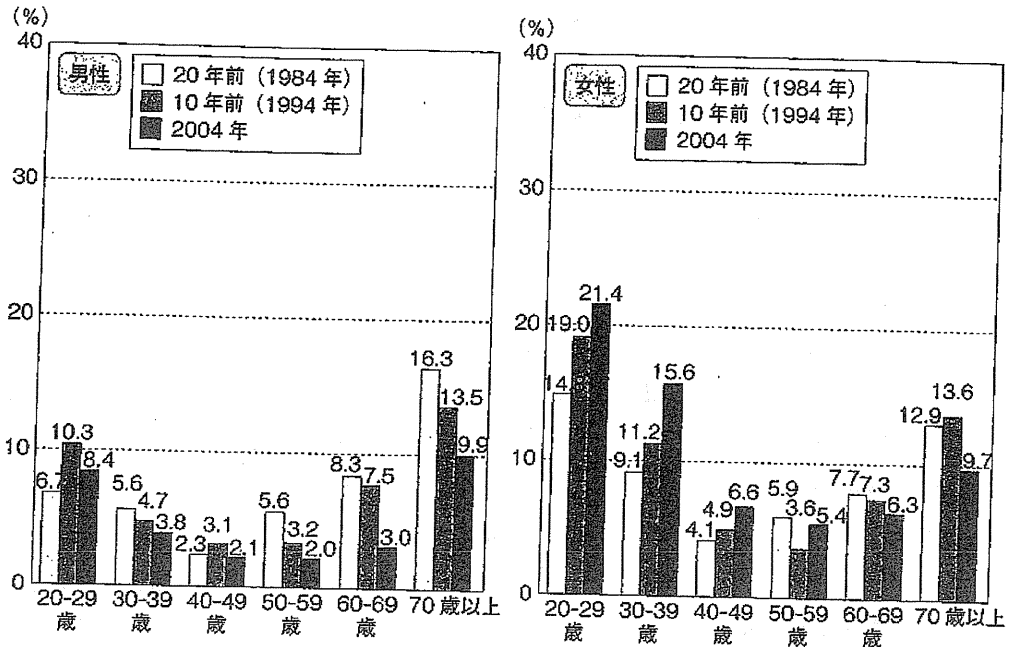


図13 低体重(やせ)の者(BMI<18.5)の割合
(2004年度 国民健康・栄養調査より).

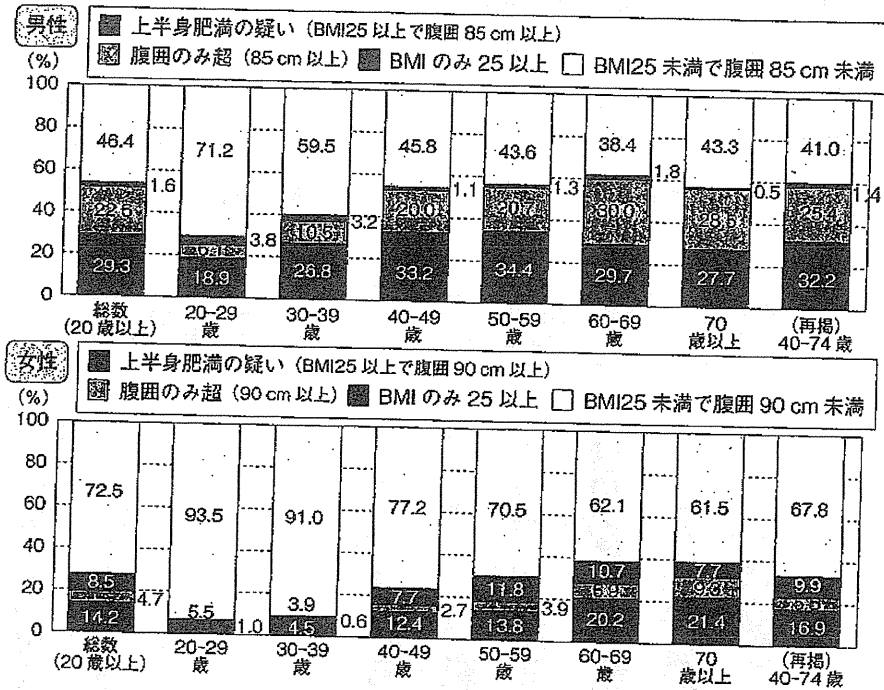


図14 BMIと腹囲計測による肥満の状況
(2004年度 国民健康・栄養調査より).

肥満の中でも、内臓脂肪型肥満の診断基準の一つである“上半身肥満”が疑われる者 (BMI \geq 25, かつ腹囲 \geq 85 cm (男性), \geq 90 cm (女性)) の割合は, 20歳以上の男性ではおおむね30%程度であるが, 女性では加齢とともに増加し, 70歳以上女性で21.4%となる (図14). 一方, 肥満ではない (BMI<25) が, 腹囲が85 cm以上の者 (男性) または90 cm以上の者 (女性) の割合は, 男性・女

性とも加齢とともに増加する。男性では30歳代で10.5%であるが、60歳代、70歳以上では、30.0%、28.5%に上昇する。すなわちBMIは加齢に伴って大きな変化を示さないが、腹囲から推定される内臓脂肪面積は加齢に従って増加している。

b. 食事・運動習慣の調査

エネルギー摂取量の年次変化を国民健康・栄養調査結果よりみると、戦後より1972年までは上昇してピーク(2,279 kcal)に達した。その後は減少し緩い山型の推移をたどっている。2004年には1,902 kcalまで減少した。3大エネルギーの栄養素別摂取構成比をみると、脂質エネルギー比は増加、タンパク質エネルギー比はほぼ横ばい、炭水化物エネルギー比がやや減少する傾向にある。脂肪エネルギー比では25%を超える者が46.4%にみられ、動物性脂質の摂取も増加している。

高齢者では、60歳代で1,960 kcal、70歳以上で1,756 kcalのエネルギーを摂取している(厚生労働省健康局総務課生活習慣病対策室2004年)。加齢とともに脂質摂取の割合は減少し、70歳以上高齢者の脂肪エネルギー比は、男性、女性とも約21%であった(図15)。成・壮年期からの食習慣の偏り(脂肪エネルギー比、および動物性脂質摂取量の増加)により、体内脂肪蓄積量の増加を基盤とした代謝異常を合併した高齢者が増えている。

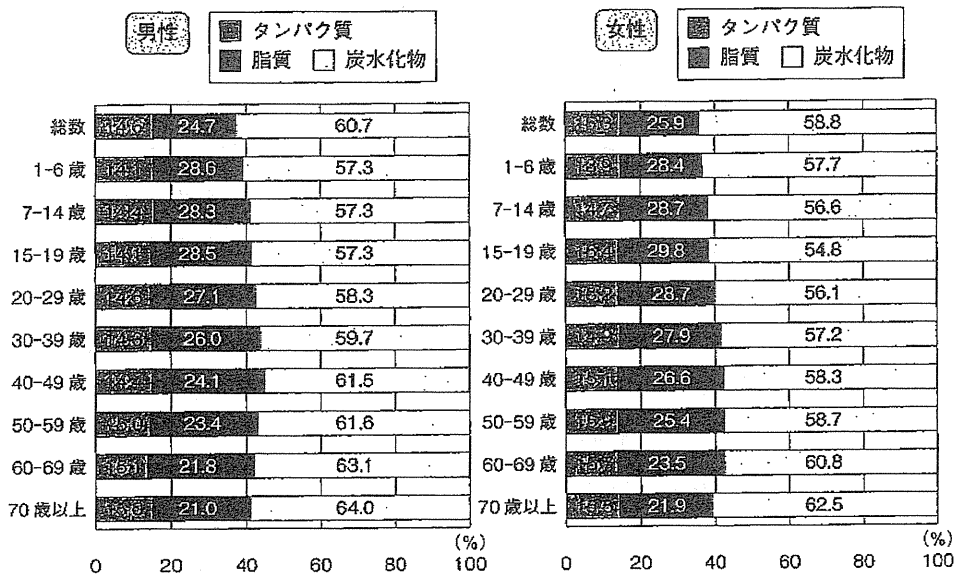


図15 エネルギーの栄養素別摂取構成比
(2004年度 国民健康・栄養調査より)。

一方、運動習慣のある高齢者(1回30分以上の運動を週2日以上実施し、1年以上継続している者)の割合は、男性で43.5%、女性で30.9%であった(図16)。60歳以上の男性、50歳以上の女性では、運動習慣のある者の割合が高くなる。しかし運動量の経年的推移を1日の歩行数で比較すると、60歳以上の男性・女性とも減少している。また60-69歳の歩行数は、男性で7,434歩、女性で6,321歩であるが、70歳以上となると、さらに30-40%減少する。高齢者では日常生活のなかで体を動かすことが少なくなり、消費エネルギー量が減少していると考えられる。

c. 高齢者肥満の合併症

高齢者でも肥満(BMI \geq 25)は若年者と同様の合併症を併発する。肥満では股関節や膝関節への過

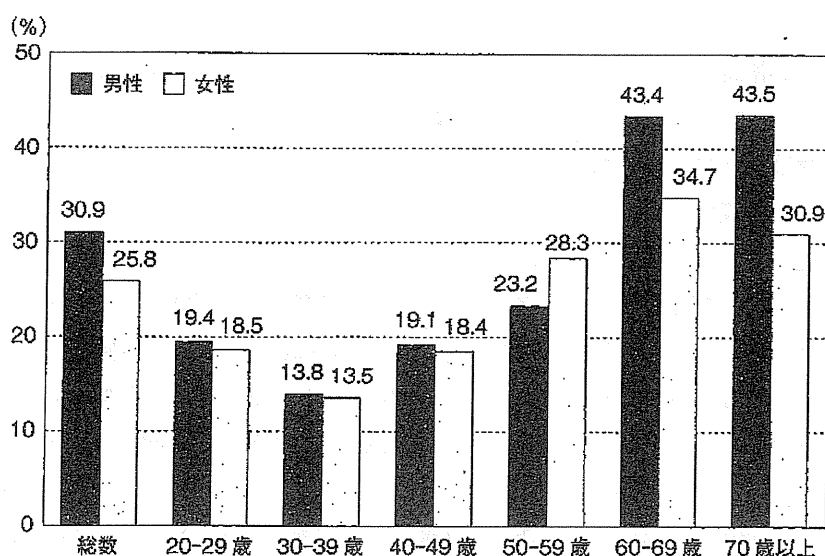


図16 運動習慣のある者の割合 (20歳以上)
(2004年度 国民健康・栄養調査より)。

剰な荷重のため、変形性関節炎や腰痛症の原因となる。閉経後の女性では肥満は乳がんのリスクであり、悪性疾患の予後不良因子である。また肥満は大腸がんのリスクでもある。循環器系では左心腔拡張を伴う左室肥大、循環血液量の増大と心拍出量の増加がみられ、高血圧を高率に合併する。また冠動脈疾患は肥満の生命予後に影響する重大な合併症である。代謝系では糖尿病の発症頻度が増大する。BMIで示される肥満の有無にかかわらず、腹囲の増大は、インスリン抵抗性を基盤とする高インスリン血症、耐糖能異常、高トリグリセリド血症、低HDLコレステロール血症、高尿酸血症、高血圧、いわゆるメタボリックシンドローム (MetS) の原因となり、糖尿病や動脈硬化性疾患の危険因子となる (下記参照)。また代謝量の増加に伴い、酸素消費量と二酸化炭素産生量が増加し、分時換気量も増加する。高度肥満例では胸郭コンプライアンスの低下のため、呼吸予備能や肺活量も減少し、低酸素血症や二酸化炭素の貯留もみられる。肥満に低換気を合併した病態として、閉塞性睡眠時無呼吸症候群は重要である。消化器系では、脂肪肝が多く、胆汁中へのコレステロールの排泄増加のため、胆石が発生しやすい。また肥満は女性のADL低下のリスクとなる。

d. 高齢者のやせと筋肉減少症

やせはさまざまな疾患の一症状であることが多いが、やせそのものでも全身倦怠感、易疲労感、めまい、不眠、皮膚や毛髪の変異、体温低下、徐脈や浮腫などの症状を呈する。高齢者で注意すべき点は、やせが基礎疾患の増悪因子となること、感染に対する抵抗力を低下させ、やがてADL低下をきたし、生命予後不良となることである (図17)。

高齢者では健全な生活を営んでいる人でも、若年時に比べると食が細くなり、体重が減り、筋力が衰え、体力が低下する。70歳以上高齢者の食事摂取量は、50歳代と比較して約15%減少している。高齢者の食事摂取量の減少には、①唾液分泌の低下や味覚、嗅覚の減退、嚥下障害、消化管運動の低下、過剰な飲酒などの身体的要因、②脳血管障害後遺症、うつ、認知症などの神経・精神的要因、③1人暮らしやADLの低下などの社会的・経済的要因、さらには④基礎疾患に対して投与された薬物の作用や厳しい食事療法などの医原的要因などが、複雑に重なり合って関与する。さらに加齢やスト

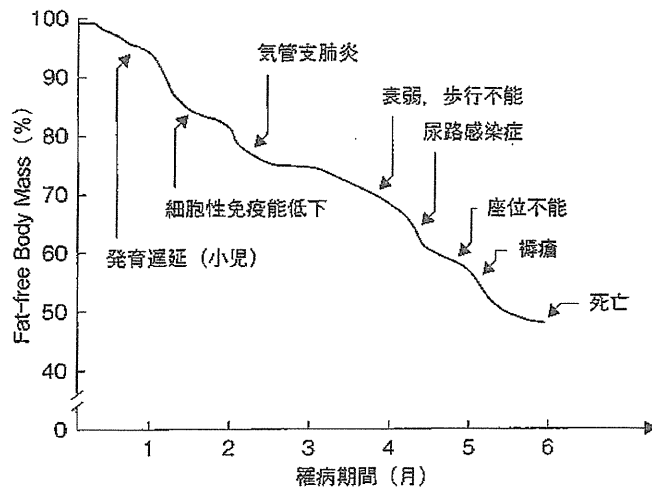


図17 高齢者の除脂肪体重の変化と疾病
 (日本老年医学会編 老年医学テキストより
 許可を得て転載).
 (Heimsfield, 1979).

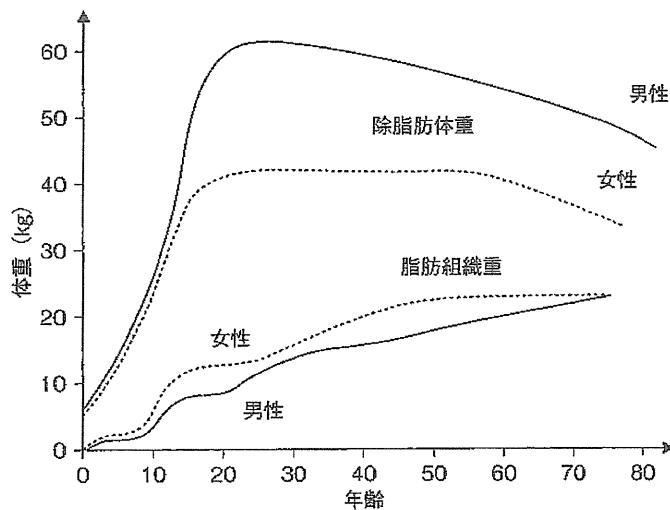


図18 加齢と除脂肪体重の変化
 (日本老年医学会編 老年医学テキスト
 より許可を得て転載).
 (Forbes, 1987).

レスホルモン, 慢性炎症, 成長ホルモンや性ホルモンの減退などのホルモンアンバランスに起因する炎症性サイトカインが高齢者の食欲を低下させる。

高齢者ではみ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18)。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, 高齢者における日常生活度 (ADL) や生活の質 (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 (Kamel *et al.*, 2003)。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

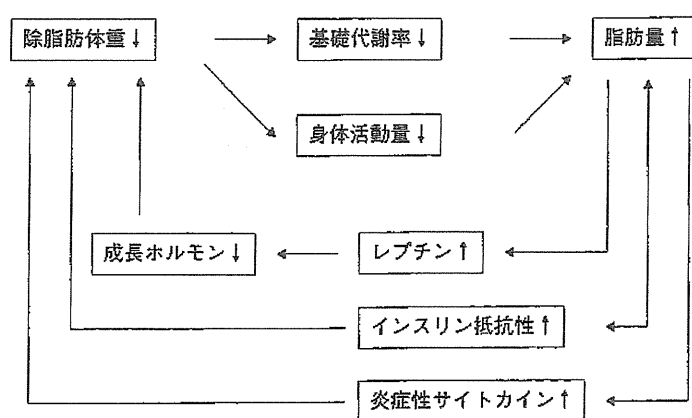


図19 高齢者の sarcopenic obesity の機序 (Roubenoff, 2000 より改変)。

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速度の正確性が低下する。筋肉における筋タンパク合成能が低下し、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タンパク質を摂取できておらず、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した sarcopenic obesity がしばしばみられる。図19に sarcopenic obesity の発症機序をまとめた (Roubenoff, 2000)。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70 kgの人では、1日にわずか50 kcalのエネルギー摂取が過剰となると、1年で1 kgの体重増加 (10年で10 kg) をきたす。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。

7.5.2 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一つの疾患単位としてとらえられている (メタボリックシンドローム診断基準検討委員会, 2005)。高齢者ではインスリン抵抗性が上昇するため、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 としてとらえられる。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の予防するための 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。

a. 高齢者のインスリン抵抗性の機序

高齢者では, 末梢血中のインスリン値は正常-高値を示すにもかかわらず, 血糖値が高いことが多い。グルコース Clamp 法を用いた検討でも, 加齢によりインスリン感受性の低下が観察される (Fink *et al.*, 1983)。高齢者のインスリン抵抗性に関与する因子としては, 血管内皮障害による局所への血流供給の低下, 肝・筋・脂肪細胞など標的細胞での糖利用障害, および糖利用障害を引き起こす物質の存在が重要である。前述のように高齢者では, 骨格筋量の減少と脂肪量の増加をきたす。筋肉量の減少が起こると, 糖の消費が減少し, また内臓脂肪の増加により脂肪細胞から種々のアディポサイトカイン分泌が亢進しインスリン抵抗性が増大する。

インスリンは受容体に結合すると, 内在するチロシンキナーゼが活性化されインスリン受容体基質 (IRS) 群や Shc などの基質をチロシンリン酸化する。さらに Phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K) や Mitogen-activated protein kinase (MAPK) が活性化され, インスリンシグナルを下流に伝える。栄養を摂取するとインスリンが分泌されるが, 相対的に過剰であると, 肝臓や脂肪細胞では糖から脂肪酸, 中性脂肪が合成され, 最終的には脂肪として主に脂肪細胞に蓄積される。過剰な脂肪細胞から産生されたアディポサイトカインの一つである腫瘍壊死因子 (TNF- α) や遊離脂肪酸 (FFA) は, 門脈循環を介して肝臓に運ばれ, 高脂血症を引き起こす。また TNF- α はインスリン受容体基質 (IRS)-1 のセリン残基をリン酸化し, IRS-1 の不活化を起こしインスリン作用を抑制する (Liu *et al.*, 1998)。テストステロンは IL-6 の産生を抑制するが (Lambert *et al.*, 2003), 加齢により男性ホルモンが減少するとインスリン抵抗性を増加させる一因ともなる。脂肪細胞が増加すると, 後に述べるレプチンに対する抵抗性やアディポネクチンの分泌低下がさらに病態に拍車を掛ける。

一方, 骨格筋では肥満, とくに内臓肥満による TNF- α や FFA などの放出によって骨格筋内の FA-CoA やトリグリセライドが増加し, タンパクリン酸化酵素 C (PKC) の活性化を介するインスリンシグナリングが抑制され, グルコース輸送体 (GLUT₄) の細胞膜へトランスロケーションが障害され, インスリン作用が減弱する。最近, Petersen, K. F. *et al.* (2003) は, 加齢に伴うミトコンドリア機能がインスリン抵抗性に関与することを報告した。高齢者の骨格筋細胞では脂肪酸の蓄積が多いが, 筋細胞中のミトコンドリア酸化能とリン酸エステル化能は, 若年者に比べて約 40% 程度減少していた。一般に骨格筋細胞に取り込まれた脂肪酸は, アシル CoA となりミトコンドリアに取り込まれ β 酸化を受け, 最終的にアセチル CoA となり代謝される。ミトコンドリア機能が低下すると, 脂肪酸の細胞内濃度が上昇し, インスリン抵抗性の一因となる可能性が示された。

a.1 アディポネクチン

アディポネクチンは, 内臓脂肪が蓄積するとアディポネクチン遺伝子発現が低下し, 分泌量が減少する。一方, 体重減少により増加する。2 型糖尿病では血中アディポネクチンが低く, 血中アディポネクチン濃度が高い例では 2 型糖尿病になりにくい。これらのデータはアディポネクチンがインスリ

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、 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2つ以上	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	必須項目 男性≥85 女性≥90 + 次の2つ以上	
脂質代謝 (mg/dl)	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 I: 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), HDLC: 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、

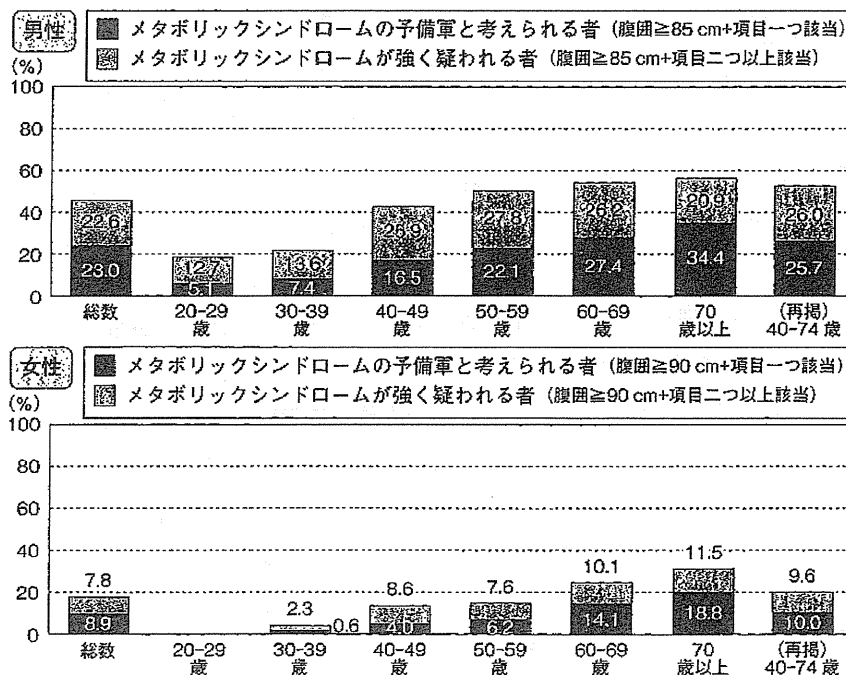


図20 メタボリックシンドローム（内臓脂肪症候群）の状況（2004年度 国民健康・栄養調査より）。

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い

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、脳血管閥門を通過し、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)。認知症予防の視点からも、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。ロッテルダム研究では、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

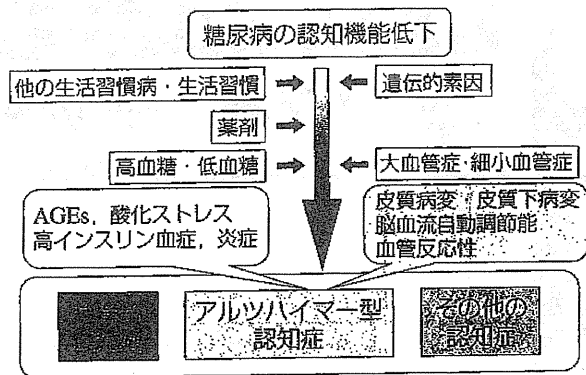


図 1. 糖尿病における認知症の発症機構

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

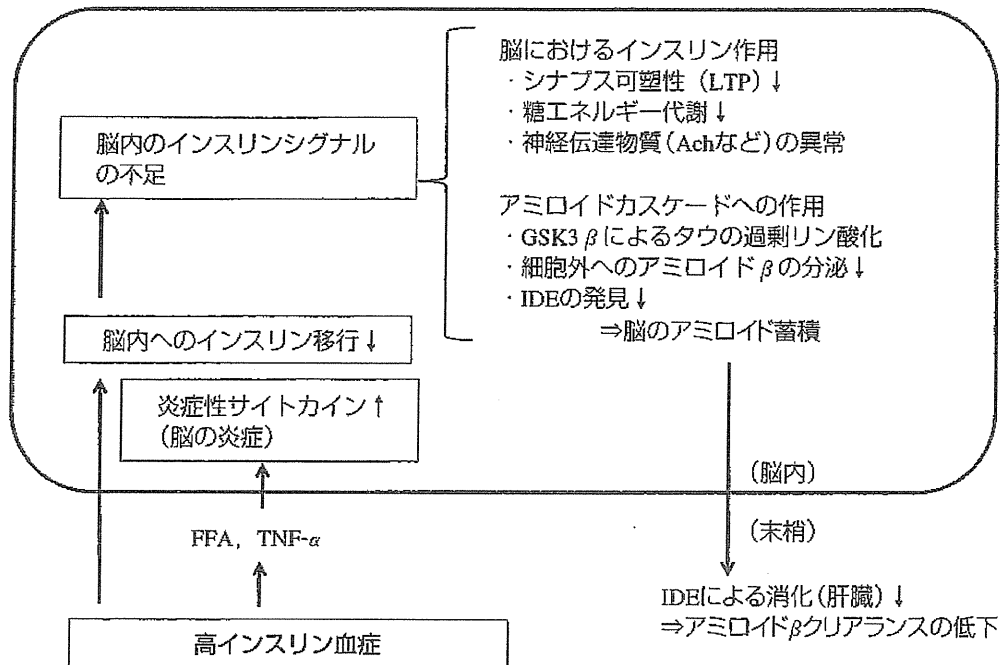


図2. 高インスリン血症とアルツハイマー型認知症

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Aβをも基質とするが、高インスリン血症ではAβ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