

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)。参考にすれば幸いである。

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。

ISBN978-4-86351-014-2 C3047 ¥6800E



株式会社 ワールドプランニング

〒105-0001 東京都港区虎ノ門3-7-2

E-mail: world@med.email.ne.jp

http://www.worldpl.com

定価 (本体6,800円+税)



9784863510142



1923047068002

老年医学の基礎と臨床Ⅱ

浦上克哉 (編集)
大内尉義 (監修)

老年医学の 基礎と臨床Ⅱ

認知症学とマネジメント

【編集】浦上 克哉 鳥取大学大学院医学系研究科病態解析学分野・教授

【監修】大内 尉義 東京大学大学院医学系研究科加齢医学講座・教授

えて、道具に変化をつけたり、訓練場面を変えたり、時間を変えたり、訓練の順序を変えるなど、変化をつけた集団訓練やレクリエーションを間に組み入れて個別訓練を実施する

認知症に合併する周辺症状すなわち BPSD (behavioral and psychological symptoms of dementia) は、脳卒中患者のリハビリテーションおよび在宅復帰を困難にする。脳卒中の回復期には、抗精神病薬などの使用は極力避けるべきである。しかし、認知症を合併する脳卒中患者ではせん妄をきたす例が多く、日中のリハプログラムの実施や他患の安眠などのために薬物を使用せざるを得ない場合が少なくない。過鎮静や転倒に留意して、ごく少量から用いる。抑うつは認知症の周辺症状としても高率にみられるが、脳卒中後にも抑うつは高率に出現する。脳卒中の回復期リハビリテーション中に抑うつを合併した場合、意欲低下が目立ち廃用症候群を呈することもあるが、病識が保たれている例では、回復に期待を寄せるがための周囲の励ましがうつ状態を悪化させることも少なくない。

脳血管障害慢性期には、リハビリテーションとともに再発予防が重要である。患者の服薬コンプライアンスを考慮して、可能なかぎり、服用回数のない処方工夫する。とくに、塞栓症例におけるワーファリゼーションに関しては、良好な服薬コンプライアンス、モニタリングが確保された状態で、適応を遵守して処方する必要がある。

参考文献

- 1) 高橋 智：軽症認知症における脳虚血病変の役割。老年精神医学雑誌, 16: 740-742 (2005).
- 2) 高橋 智, 東儀英夫：無症候性脳梗塞と認知機能。(東儀英夫編)別冊医学のあゆみ;脳血管障害臨床と研究の最前線, 192-196, 医歯薬出版, 東京 (2001). (高橋 智)

4 糖尿病

はじめに

人口の高齢化に伴い認知症高齢者が急増している。糖尿病も加齢とともに増加し、70歳代では男性21.3%、女性15.5%と高率にみられる。糖尿病は心臓・脳に大血管、また網膜・末梢神経・腎臓に最小血管合併症を引き起こす。高齢者糖尿病の血管合併症を予防する立場から、わが国では世界に先駆けて、高齢者糖尿病の管理目標を定めるガイドラインが井藤らにより提唱された(表1)¹⁾。しかしこの指針では高齢者糖尿病の脳機能を守る視点からの検討がなされていない。高齢者糖尿病では認知障害があり、認知症のリスクであることを示す知見が近年蓄積されつつある。「薬物コンプライアンスが悪い」「食事療法が守れない」など、これまで高齢者だから仕方がないと見逃されてきた療養上の問題点を、認知障害、認知症の立場から、見直すべき時がきたと思われる。

本節では高齢者糖尿病の認知障害、認知症について、その概略を紹介するとともに、高齢者糖尿病での認知症の新たな治療法、また糖尿病療養のポイントについてまとめる。

表1 厳格な糖尿病管理を必要とする高齢者糖尿病

1. 空腹時血糖値が 140 mg/dl 以上
 2. 空腹時血糖値が 140 mg/dl 未満であっても糖負荷後 2 時間値が 250 mg/dl 以上
 3. HbA1c が 7% 以上
 4. 糖尿病網膜症あるいは微量アルブミン尿症を認める
- 以上のいずれかの条件を満たす症例では、高齢者であっても厳格な糖尿病管理を行うべきである。

(井藤英喜：高齢者の糖尿病ガイドライン作成に関する研究。長寿科学総合研究—平成7年研究報告3, 309-311, 厚生省, 1996)

I. 高齢者糖尿病における認知障害と認知症の疫学

1922年にMilesらは、糖尿病では非糖尿病に比して認知機能が低下していることを初めて報告した。Strachanら²⁾の総説によると、認知症を合併しない糖尿病において、注意-集中力の低下、前頭葉-遂行機能の障害、記憶低下、精神運動性知能の低下、Mini-Mental State Examination (MMSE)の低下があるという。わが国における高齢者糖尿病の認知機能に関する調査でも、おおむね結果は一致している³⁾。しかしこれらの認知機能低下は、糖尿病の療養自体に支障をきたす程度ではないと考えられ、これまで多くの関心を集めることはなかった。

しかし近年の疫学的研究により、高齢者糖尿病では認知症の合併が多いことが報告された。表2では高齢者糖尿病と、認知症の二大原因である血管性認知症 (vascular dementia; VaD) とアルツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD) の合併リスクを相対危険度で示した⁴⁾。VaDのリスクでは、いずれの報告でも相対危険度は2~3.5程度である。一方ADに関して、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、もっとも信頼性の高いロツテルダム研究では、インスリン使用者で認知症の相対危険度が4.3と高いことが示された。すなわち、糖尿病はVaDのみならず、ADのリスクでもある。認知症は幾多の合併症をくぐりぬけた糖尿病患者が、後期高齢者になって立ち向かう、最後の合併症として位置づけられる。

II. 高齢者糖尿病の認知障害・認知症の発症機序

糖尿病における認知障害の機序解明にあたっては、血糖、インスリン抵抗性や血管合併症などの臨床指標、脳の形態学的変化 (脳萎縮、血管病変)、および認知機能低下の3つのカテゴリーを階層的に考えることが必要である (図1)。

筆者らは、高齢者糖尿病を対象とした前向き大規模臨床介入研究 (J-EDIT) において、認知症のない高齢者糖尿病における臨床指標、頭部MRI所見、認知機能の関連を検討した⁵⁾。その結果、ウェクスラー成人知能検査改訂版

表2 糖尿病の認知症に対する相対危険度

	報告	結果 (95% CI)	血管障害の危険因子での補正 (95% CI)
認知症	Ott ら	1.9 (1.3-2.8)	
	Brayne ら	OR 2.6 (0.9-7.8)	
	Peila ら	1.5 (1.0-2.2)	1.5 (1.0-2.2)
	MacKnight ら	1.2 (0.9-1.7)	1.3 (0.9-1.8)
	Xu ら	HR 1.5 (1.1-2.1)	HR 1.5 (1.0-2.1)
	Leibson ら	SMR 1.6 (1.3-2.0)	
アルツハイマー病	Hassing ら		1.2 (0.8-1.7)
	Ott ら	1.9 (1.2-3.1)	
	Brayne ら	OR 1.4 (1.1-17.0)	
	Yoshitake ら	2.2 (1.0-4.9)	
	Peila ら	1.7 (1.0-2.8)	1.8 (1.1-2.9)
	MacKnight ら	1.2 (0.8-1.8)	1.3 (0.8-2.0)
	Xu ら	HR 1.3 (0.8-1.9)	HR 1.3 (0.9-2.1)
	Leibson ら	SMR 1.6 (1.3-2.0)	
	Luchsinger ら	HR 2.4 (1.8-3.2)	HR 2.0 (1.4-2.9)
	Arvanitakis ら	HR 1.7 (1.1-2.5)	
血管性認知症	Katzman ら	OR 0.5 (0.1-2.3)	
	Hassing ら		0.8 (0.5-1.5)
	Ott ら	2.0 (0.7-5.6)	
	Yoshitake ら	2.8 (2.6-3.0)	
	Peila ら	2.2 (1.1-4.7)	2.3 (1.1-5.0)
	MacKnight ら	2.2 (1.3-3.6)	2.0 (1.2-3.6)
	Xu ら	HR 2.2 (1.1-5.0)	HR 2.6 (1.2-6.1)
Luchsinger ら	HR 4.2 (2.2-8.3)	HR 3.4 (1.7-6.9)	
Hassing ら		2.5 (1.4-4.8)	

95% CI ; 95%信頼区間, OR ; オッズ比, HR ; ハザード比, SMR ; 標準化死亡比 (Biessels G, Staekenborg S, Brunner E, et al. : Risk of dementia in diabetes mellitus ; A systematic review. *Lancet Neurol*, 5 : 64-74, 2006 より引用改変)

(WAIS-R)の符号が頭頂葉のwhite matter hyperintensity (WMH)と、MMSEの成績が視床のWMHと、また記憶と符号の成績が脳室の拡張 (皮質下性の脳萎縮)と関連しており、高齢者糖尿病における脳の形態変化は脳機能低下の予測因子となることを示した。糖尿病における脳萎縮については、糖尿病には至らないインスリン抵抗性を有している健常者で、すでに海馬の特異的な萎縮が認められており、糖尿病では海馬に加えて扁桃体の萎縮も認められ

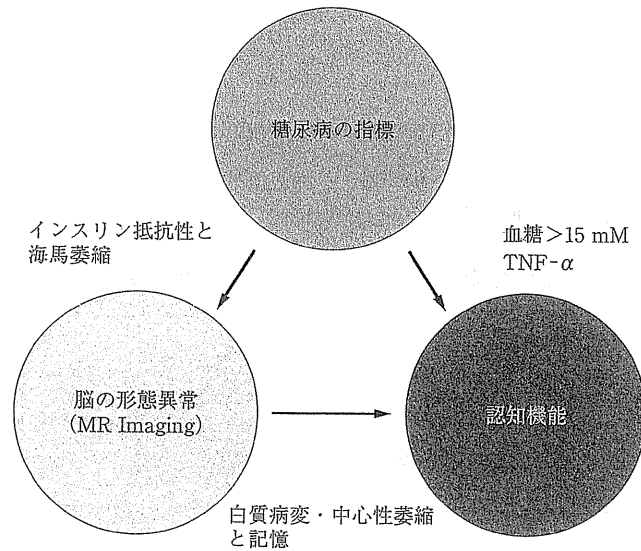


図1 高齢者糖尿病の認知障害の発症機序

るといふ。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⁶⁾。血管障害を潜在性に有する高齢者糖尿病では、厳格な血糖コントロールは容易に脳エネルギー・ホメオスターシスを破綻させ、神経障害をきたすのかもしれない。

血糖値と認知機能の関連では、血糖高値は可逆的に認知機能を低下させる。Coxら⁷⁾の報告によると、2型糖尿病において血糖が15mM(270mg/dl)以上となると、語想起や計算の成績が低下していた。また急性高血糖でも16.5mM(297mg/dl)では、注意、記憶、情報処理速度の成績が低下していた。270~300mg/dl以上の高血糖は認知機能の低下を生じる閾値かもしれない。一方、低血糖は脳機能を可逆的に低下させる。高齢者糖尿病では、低血糖による動悸・冷汗などの交感神経症状をきたさない無自覚低血糖がしばしばみられ、低血糖が遷延するため認知障害の原因となると指摘されている。

糖尿病におけるVaD合併の機序については、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、皮質下性認

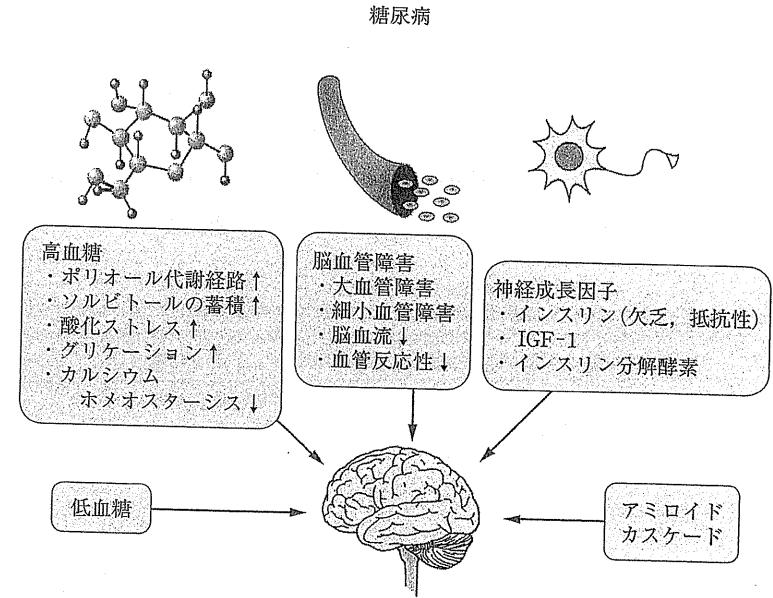


図2 高齢者糖尿病と認知症の発症

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、脳血液関門の障害などが重要であろう。

ADの合併では、糖尿病の代謝性障害、血管障害が、相加的・相乗的に働き、ADのアミロイドカスケードを加速すると考えられる(図2)。高血糖状態が長く続くと、脳でも非酵素的なタンパクの糖化反応が進み、ポリオール代謝経路を介して酸化ストレスの原因となる脂肪の過酸化やフリーラジカルが増加する。また高インスリン血症はADの発症機構の根幹にかかわる可能性が指摘されている。

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という⁸⁾。実際、AD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の調整、神経伝達物質の合成、シナプスの可塑性、記憶や学習に深くかかわるほか、アミロイドβ(amyloid β; Aβ)やタウの代謝にも作用す

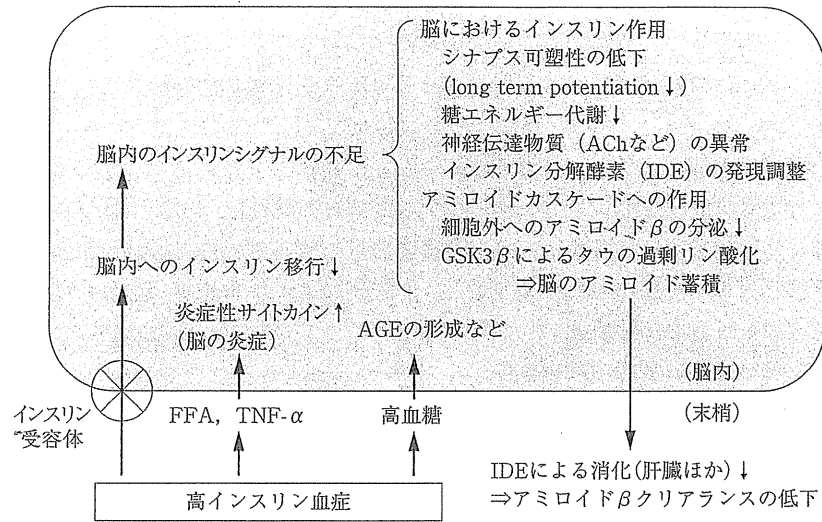


図 3 高インスリン血症とアルツハイマー病

る。インスリンは Aβ の細胞外への分泌を刺激し、また Aβ の消化酵素のひとつであるインスリン分解酵素 (insulin-degrading enzyme ; IDE) の発現を調整する。AD では海馬での IDE の発現が低下している。このため脳内インスリン作用が低下すると、Aβ の神経細胞内での蓄積が促進される。また脳から末梢循環中に排出された Aβ のクリアランスが、高インスリン血症により低下するという。さら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-1β, IL-6, TNF-α が増加していることが報告されている⁸⁾。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、AD 発症のリスクになると考えられる (図 3)。最近では AD における脳のインスリン作用不足に伴う代謝異常を 3 型糖尿病とする報告もみられる。

III. 認知症が糖尿病の療養に及ぼす影響

認知症と糖尿病の合併を考えるとき、認知症がもともとあり、その後高齢者糖尿病が合併したケースと、成年期に発症した糖尿病が高齢化し、その後

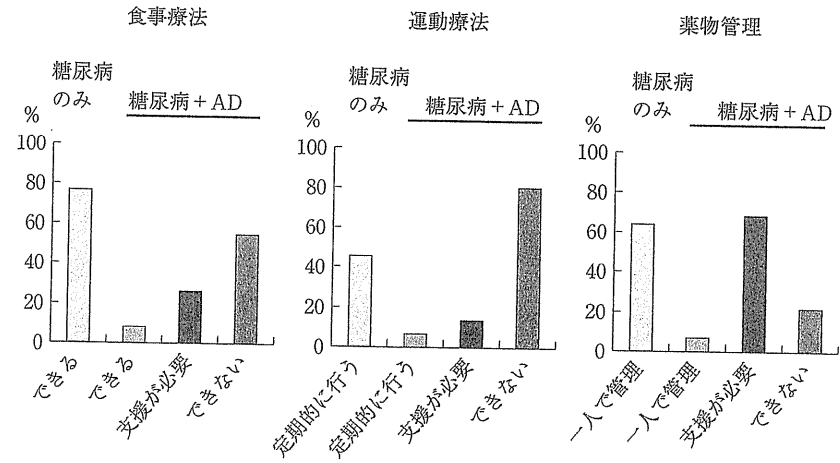


図 4 アルツハイマー病 (AD) を併発した高齢者糖尿病の治療・ケア

認知症疾患が合併したケースにわたる必要がある。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、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。高齢者糖尿病が AD を合併すると、食事療法、運動療法の遵守、薬物コンプライアンスが悪化する (図 4)。食事の過剰摂取、インスリン注射の誤使用などにより、高度の高血糖や脱水、あるいは低血糖を起こす可能性がある。低血糖が持続すると認知障害が進行する。Aβ 毒性は低血糖により増長するとの報告もあり、低血糖は可及的に避けるべきである。また認知症では低血糖、高血糖の症候を訴えないことも多く、家族、社会の見守りが必要となる。経済面、社会福祉面を含めた包括的な管理が求められる。

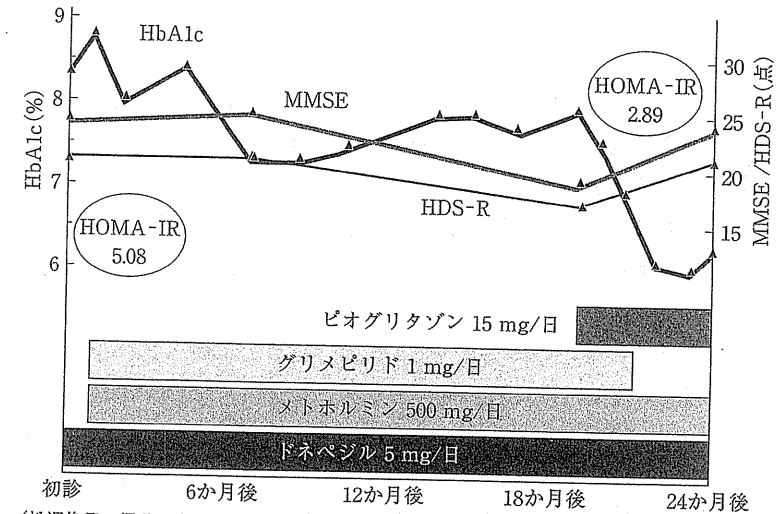
IV. 高齢者糖尿病におけるアルツハイマー病の治療

高齢者糖尿病に AD が併発すると、糖尿病の療養継続が困難となるばかり

でなく、介護者にも多大な負担を強いる。つまり認知症への進展予防、認知症の早期発見が重要である。糖尿病でもAD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ベジルが第一選択薬となる。現在、新しいAD治療薬の治験も進行しており、今後の臨床応用に期待したい。

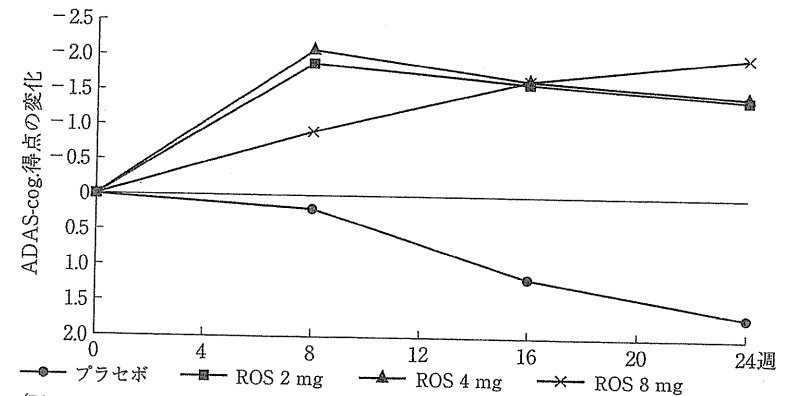
最近、筆者らはチアゾリジン誘導体 (thiazolidine; TZD) であるピオグリタゾンにより認知機能の改善が認められたADを合併した高齢者糖尿病の一例を経験した⁹⁾。症例は81歳の女性で5~6年前から記憶力障害がゆっくりと進行していた (HbA1c 8.7%, Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance; HOMA-IR 5.08)。アポリポタンパク E (apolipoprotein E; ApoE) サブタイプはE3/3。MMSE 24点、改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) 21点、強い遅延再生の低下、時間見当識・注意力の低下、遂行機能障害が認められNINCDS-ADRDAのprobable ADと診断された。高インスリン血症改善を念頭においた糖尿病の管理 (塩酸メトホルミン、グリメピリド)、塩酸ドネベジルによるAD治療が行われたが、18か月後にはMMSE 19点、HDS-R 17点まで脳機能は低下した。そこでピオグリタゾンを投与追加したところ、血糖管理はHbA1c 6.3%, HOMA-IR 2.89に是正され、同時に認知機能の改善がみられた (MMSE 24点、HDS-R 21点、図5)。本例ではピオグリタゾン投与後に急速な高血糖の改善がみられ、血糖降下による認知機能の改善も否定できない。最近、軽度のADやamnesic MCI (mild cognitive impairment) を対象として、ロシグリタゾン (rosiglitazone) とプラセボの無作為二重盲検試験が報告された¹⁰⁾。その結果、ApoE ε4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た (図6)。TZD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ものと考えられる。現在、TZDはAD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、アメリカではロシグリタゾンをを用いた第Ⅲ相臨床試験が進行している。

高齢者糖尿病の脳の器質的な変化を予防するためには、糖尿病に合併する血圧、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も重要となる。どのような高齢者糖尿病に認知症が合併するのか、またどのように糖尿病を管理すれば認知症の発症が抑制されるのかについて、明確な



初診 6か月後 12か月後 18か月後 24か月後
(松沢俊興, 櫻井 孝, 明寄太一ほか: ピ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: 819-823, 2007より引用改変)

図5 アルツハイマー病を合併した高齢者糖尿病 (81歳, 女性) の臨床経過



—○— プラセボ —■— ROS 2 mg —▲— ROS 4 mg —×— ROS 8 mg
(Risner ME, Saunders AM, Altman JR, et al.; Rosiglitazone in Alzheimer's Disease Study Group: Efficacy of rosiglitazone in a genetically defined population with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Pharmacogenomics J*, 6: 246-254, 2006より引用改変: ApoE ε4非保持者のみ表示)

図6 アルツハイマー病に対するロシグリタゾン (ROS) の効果

エビデンスを積み重ねることが今後求められている。

文 献

- 1) 井藤英喜：高齢者の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, 309-311, 厚生省 (1996)。
- 2) Strachan MW, Deary IJ, Ewing FM, et al. : Is type 2 diabetes associated with an increased risk of cognitive dysfunction? ; A critical review of published studies. *Diabetes Care*, **20** : 438-445 (1997)。
- 3) 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*, **55** : 955-956 (2007)。
- 4) Biessels G, Staekenborg S, Brunner E, et al. : Risk of dementia in diabetes mellitus ; A systematic review. *Lancet Neurol*, **5** : 64-74 (2006)。
- 5) Akisaki T, Sakurai T, Takata T, et al. : Cognitive dysfunction associates with white matter hyperintensities and subcortical atrophy on magnetic resonance imaging of the elderly diabetes mellitus Japanese elderly diabetes intervention trial (J-EDIT). *Diabetes Metab Res Rev*, **22** : 376-384 (2006)。
- 6) Sakurai T, Kuranaga M, Takata 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)。
- 7) Cox D, Kavatchev BP, Gonder-Freerick LA, et al. : Relationships between hyperglycemia and cognitive performance among adults with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care*, **28** : 71-77 (2005)。
- 8) 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)。
- 9) 松沢俊興, 櫻井 孝, 明寄太一ほか：ピ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** : 819-823 (2007)。
- 10) Risner M, Saunders AM, Altman JF, et al. ; Rosiglitazone in Alzheimer's Disease Study Group : Efficacy of rosiglitazone in a genetically defined population with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Pharmacogenomics J*, **6** : 246-254 (2006)。

(櫻井 孝)

5 心疾患

はじめに

血圧と認知機能に関しては以前から、高血圧患者では認知機能が低下しているとする報告があり、また、認知機能障害が発症すると低血圧になるとの報告も認められる。近年、アルツハイマー型認知症 (Alzheimer-type dementia ; ATD) にも血管要因が存在することが指摘され、種々の大規模臨床試験により因果関係が指摘されてきた¹⁾。種々の高血圧治療薬を用いた高血圧症に対する調査でも、治療が認知機能を改善することが明らかにされ注目されている。一方、心臓病あるいは心臓病危険因子が、認知機能の低下と ATD の発症に関与することを示唆する臨床試験が報告されているものの、心機能と認知機能とのかかわりに関する研究報告はまだ数少ない²⁾。

ヒトは地域に住み、自然に取り囲まれ、それぞれ独自の生態系を築き、独自の文化のなかで生活している。宇宙の摂理のもとで、銀河と太陽系の科学、地球と気象学の世界、生物学の世界と、繊細に言葉を交わしつつ、社会、歴史、経済、政治、あるいは愛、慈悲などの宗教とともに生きている。筆者らは、そのような心意気で、フィールドでの健康調査を開始した。地域の住民を訪問して診療するとともに、地域ごとに異なる自然環境とのかかわりをも調査し、地域に則した健康のあり方を考慮することが大切であると考えている。

そこで本節では、これまでの文献報告を振り返りつつ、筆者らのこれまでの高齢者地域住民の追跡調査の結果を基に、心臓・血管機能と認知機能障害とのかかわりについて論じてみたい。

I. 心臓病と認知機能障害・認知症とのかかわり

1994年に報告されたロッテルダム研究では、4,971人の高齢者を断面調査

Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised	white matter hyperintensity	323
242	WMH (white matter hyperintensity)	323
Wechsler Memory Scale-Revised	WMS-R (Wechsler Memory Scale-	
236,464	Revised)	236,242,464,465
Wernicke, C.	5	
Western Aphasia Battery	242	Word Fluency Test
		118

老年医学の基礎と臨床Ⅱ

—認知症学とマネジメント—

2009年6月25日 第1版第1刷

編集 浦上克哉
監修 大内尉義

●
発行者 吉岡正行

発行所 株式会社 ワールドプランニング
〒105-0001 東京都港区虎ノ門3-7-2
Tel: 03-3431-3715 Fax: 03-3431-3325

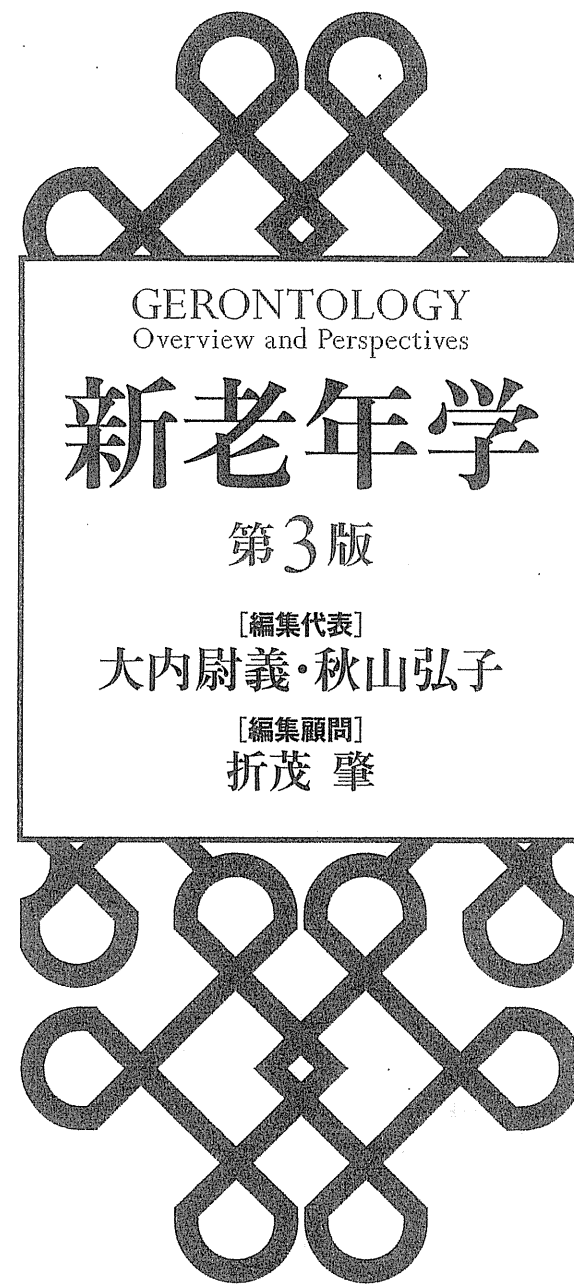
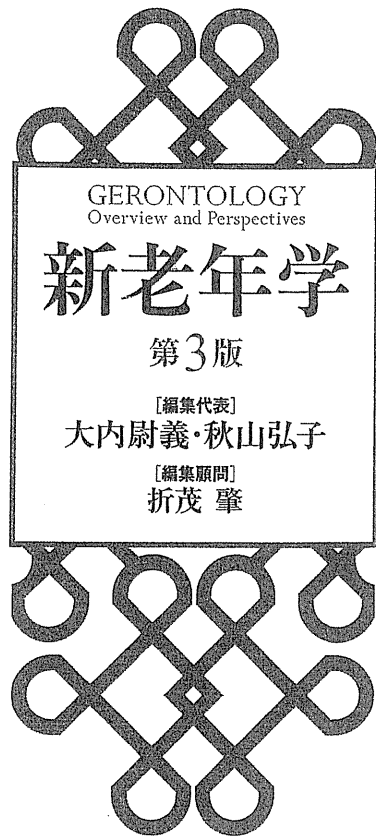
E-mail: world@med.email.ne.jp

http://www.worldpl.com

振替口座 00150-7-535934

表紙デザイン 星野鏡子 (ケイ・デザインオフィス)
印刷 三報社印刷株式会社

©2009, Katsuya Urakami
ISBN978-4-86351-014-2



4.6	肝臓疾患[八橋 弘]	891
5.	呼吸器疾患	911
5.1	呼吸器系の加齢変化と高齢者における呼吸器疾患の特徴[長瀬隆英]	911
5.2	慢性閉塞性肺疾患[木野博至]	916
5.3	肺がん[濱野栄美]	921
5.4	気管支喘息[山口正雄]	927
5.5	高齢者の肺炎[山本 寛]	931
5.6	嚥下性肺炎[山本 寛]	936
5.7	肺結核[久田哲哉]	940
5.8	間質性肺炎[石井 彰]	947
5.9	呼吸不全[永田泰自]	956
6.	感染症	965
6.1	高齢者における感染症の特徴[稲松孝思]	965
6.2	高齢者発熱疾患の診断[増田義重]	967
6.3	敗血症, 髄膜炎[森 伸晃]	970
6.4	インフルエンザ・ノロウイルス感染症[高橋 孝]	974
6.5	MRSA, MDRP, 真菌など[稲松孝思]	981
6.6	抗菌薬関連腸炎[千村百合]	983
6.7	感染症の治療[増田義重]	987
7.	内分泌代謝疾患	997
7.1	内分泌系の加齢変化と高齢者における内分泌代謝疾患の特徴[高柳涼一]	997
7.2	糖尿病[横野浩一]	1005
7.3	低血糖[大庭建三・中野博司]	1016
7.4	脂質異常症[中野博司・大庭建三]	1024
7.5	肥満とやせ, メタボリックシンドローム[櫻井 孝・横野浩一]	1031
7.6	甲状腺疾患	1043
7.6.1	甲状腺機能低下症[河手久弥]	1043
7.6.2	甲状腺機能亢進症[野村政壽]	1047
7.7	副甲状腺疾患	1050
7.7.1	副甲状腺ホルモンによるCa・Pの代謝調節[大中佳三]	1050
7.7.2	副甲状腺機能亢進症[足立雅広]	1053
7.7.3	その他の高Ca血症をきたす疾患[足立雅広]	1056
7.7.4	副甲状腺機能低下症[大中佳三]	1057
7.8	下垂体, 副腎疾患	1060
7.8.1	下垂体機能低下症[岡部泰二郎]	1060
7.8.2	成人成長ホルモン分泌不全症[岡部泰二郎]	1061
7.8.3	ACTH 単独欠損症[岡部泰二郎]	1062
7.8.4	下垂体腫瘍[岡部泰二郎]	1062
7.8.5	先端巨大症[岡部泰二郎]	1065
7.8.6	クッシング病[岡部泰二郎]	1067
7.8.7	尿崩症(diabetes insipidus: DI)[岡部泰二郎]	1069

7.8.8	ADH 分泌過剰性(syndrome of inappropriate secretion of ADH: SIADH)[岡部泰二郎]	1070
7.8.9	加齢に伴う副腎皮質機能の変化[柳瀬敏彦]	1071
7.8.10	老年者の副腎皮質疾患[柳瀬敏彦]	1072
7.8.11	老年者の副腎髄質疾患[柳瀬敏彦]	1078
8.	血液疾患	1087
8.1	血液系の加齢変化と高齢者における血液疾患の特徴[大田雅嗣]	1087
8.2	貧血[小松則夫]	1090
8.3	多血症・血小板増加症[檀 和夫]	1097
8.4	骨髓異形成症候群[大屋敷一馬]	1101
8.5	急性白血病[脇田充史]	1106
8.6	慢性白血病[鈴宮淳司]	1111
8.7	悪性リンパ腫[新津 望]	1116
8.8	骨髓腫[鈴木憲史]	1124
8.9	凝固異常[坂田洋一]	1131
8.10	高齢者に対する造血幹細胞移植[宮腰重三郎]	1136
9.	腎疾患・水電解質代謝異常	1145
9.1	腎の加齢変化と高齢者における腎疾患・水電解質代謝異常の特徴[井上剛輔]	1145
9.2	腎疾患[井上剛輔]	1152
9.3	高齢者水電解質代謝[鳥羽研二]	1170
10.	精神疾患[武田雅俊]	1183
10.1	高齢者における精神疾患の特徴[武田雅俊]	1183
10.2	うつ病[森原剛史]	1187
10.3	幻覚妄想状態[田中稔久]	1193
10.4	神経症・人格変化・依存[福永知子]	1199
10.5	アルツハイマー型認知症[田上真次・大河内正康・武田雅俊]	1205
10.6	血管性認知症[工藤 喬]	1213
10.7	その他の認知症[数井裕光]	1216
11.	女性疾患	1229
11.1	高齢者における婦人科疾患の特徴[矢野 哲]	1229
11.2	更年期障害[高松 潔]	1231
11.3	閉経後女性の泌尿生殖器系のトラブル[久具宏司]	1242
11.4	外陰疾患[川名 敬]	1246
11.5	POP(骨盤臓器脱)[藤井恭一]	1253
11.6	子宮悪性腫瘍[織田克利]	1262
11.7	卵巣悪性腫瘍[中川俊介]	1270
12.	男性疾患	1279
12.1	加齢性腺機能低下症[堀江重郎]	1279
12.2	高齢男性の排尿障害[磯谷周治]	1288
12.3	前立腺がんの診断と治療[井手久満・武藤 智]	1293
13.	皮膚科疾患	1309

試験名	薬剤	対象者	主要結果	年齢	備考
PROVE-IT (Cannon <i>et al.</i> , 2004)	Atorvastatin 80 mg vs. Pravastatin 40 mg	ACS10 日以内 4,162 例	Atorvastatin で冠動脈死 16% 冠動脈再狭窄 14%	30%が 65 歳以上	65 歳以上例では結果に有意差なし
TNT (LaRosa <i>et al.</i> , 2005)	Atorvastatin 80 mg vs. 10 mg	虚血性心疾患 10,001 例 (35-75 歳)	心血管イベント 22%	不明	(各二次予防試験の治療後の LDL-C 値とイベント発症率に直線関係があることが示されている)
SPARCL (Amarencio <i>et al.</i> , 2007)	Atorvastatin 80 mg vs. placebo	脳卒中 4,731 例 (18 歳以上)	脳卒中 31% 虚血性脳卒中 33% 冠動脈イベント 37%	不明	
SAGE (Deedwania <i>et al.</i> , 2007)	Atorvastatin 80 mg vs. pravastatin 40 mg	虚血性心疾患 893 例 (65-85 歳)	心筋虚血の改善度は治療法群間に差はない Atorvastatin 群で死亡率が低下	全例が 65-85 歳	Atorvastatin 群で有意に LDL-C が低下
一次二次予防試験					
PATE (Ito <i>et al.</i> , 2001)	Pravastatin 10-20 mg vs. 5 mg	665 例 60 歳以上	心血管イベント 33% (有意差なし)	全例が 60 歳以上	糖尿病・心血管病変の既往を除外すると結果は有意になる
HPS (Heart Protection Study Collaborative Group, 2002)	Simvastatin 40 mg vs. placebo	動脈硬化性疾患または糖尿病 20,536 例 (40-80 歳)	死亡率 17% 冠動脈死 18% 脳梗塞 30%	65-69 歳: 4,891 例 70 歳以上: 5,806 例	65 歳未満・65-69 歳・70 歳以上のサブ解析でも同様の結果
PROSPER (Shepherd <i>et al.</i> , 2002)	Pravastatin 40 mg vs. placebo	動脈硬化 high risk 5,804 例 (70-82 歳)	冠動脈イベント 19% がん死の増加 25%	全例が 70-82 歳	脳卒中単独では有意差なし

PCI: percutaneous coronary intervention, ACS: acute coronary syndrome.

の一つに、PROSPER や CARE で指摘されたがんの増加があげられるが、因果関係も含め原因は不明である。

c. スタチンの高齢者への投与の際の留意点

CRISP は、高齢者を対象に高齢者総合的機能評価 (CAA) のスタチン治療による改善を検出した試験である。本試験は pilot study のため 431 例と少数例の検討であるが、1 年間の観察ではスタチンによる CGA の改善効果は認められなかった。

スタチンによる心血管病変のリスク低下は、LDL-C の低下のみによるものではないことが示されており、脂質代謝以外の機序 (pleiotropic effects) を有しているとされる。これには、動脈壁への作用、内皮機能・血液粘度・血栓形成・炎症などの改善が含まれている。スタチン投与例での骨折の減少が報告され、本剤には骨密度改善作用があることが判明している。この機序として、骨新生の亢進、bone morphogenetic protein-2 を介する機序、脂質異常症と関係する血管石灰化、内皮機能障害、NO 分泌障害などが考えられている (Whitney *et al.*, 2004)。また、アルツハイマー病の予防作用も報告されており (Wolozin *et al.*, 2000; Jick *et al.*, 2000)、その機序として β アミロイドの減少作用 (Yankner, 1996)、中枢神経系の循環と炎症に対する作用 (Reiss *et al.*, 2004) などが報告されているが、PROSPER や HPS では認知機能が改善されておらず、これらを含め今後の課題点である。

スタチンによる筋障害の頻度は加齢とともに増加する (Pasternak, *et al.*, 2002)。その要因として併用薬剤や合併疾患の増加があげられ、併用に注意すべき薬剤として、抗生剤、 β 遮断薬、ステロイド

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結果をふまえ、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 ≥ 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)。

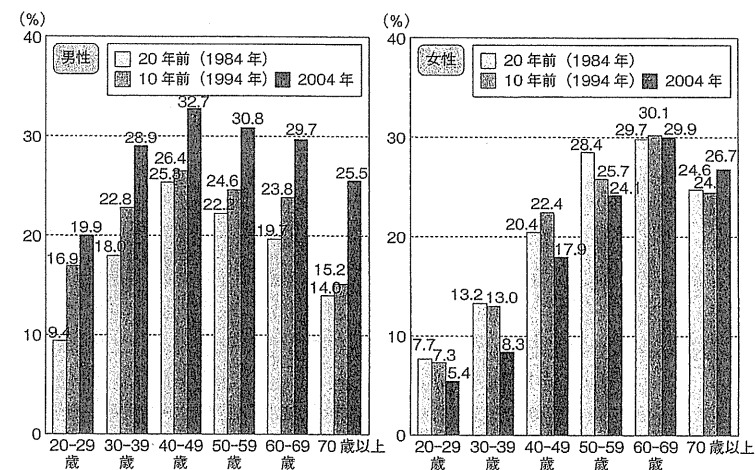


図 12 肥満者 (BMI ≥ 25) の割合 (2004 年度 国民健康・栄養調査より)。

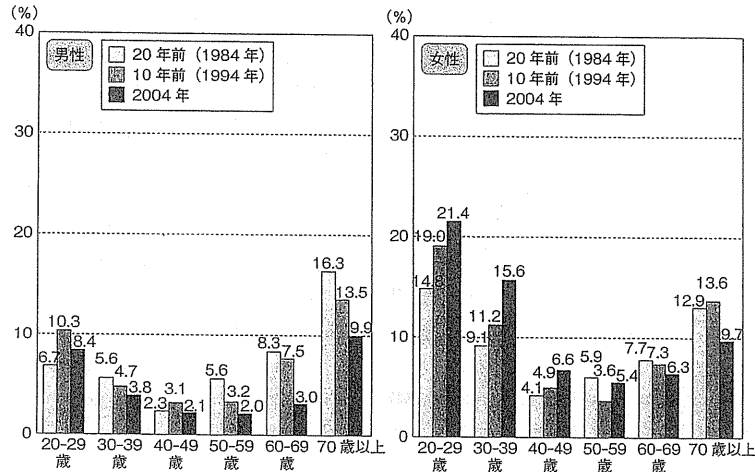


図13 低体重(やせ)の者 (BMI<18.5) の割合 (2004年度 国民健康・栄養調査より)。

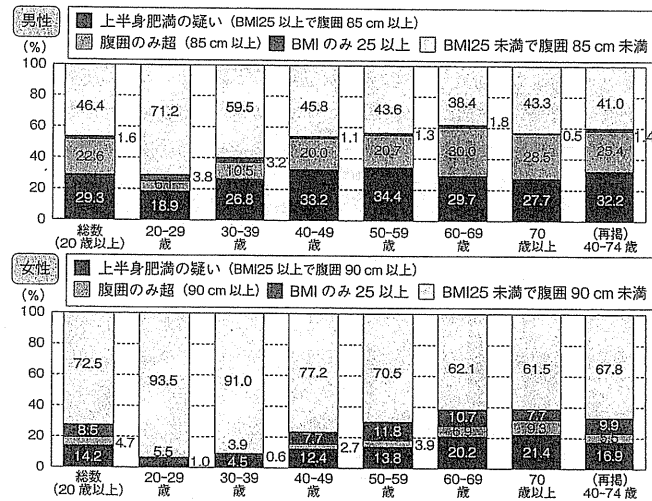


図14 BMIと腹囲計測による肥満の状況 (2004年度 国民健康・栄養調査より)。

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。

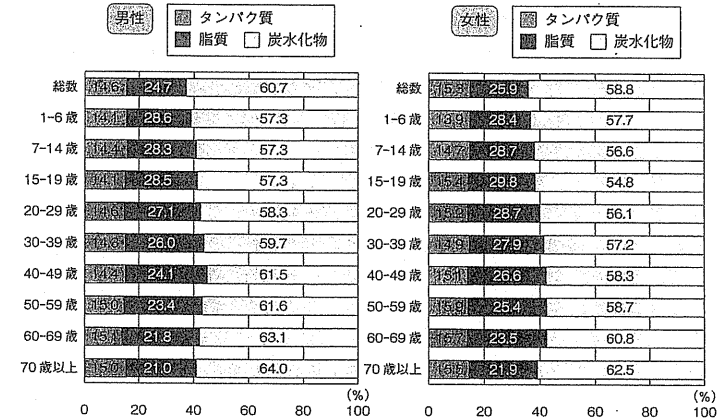


図15 エネルギーの栄養素別摂取構成比 (2004年度 国民健康・栄養調査より)。

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

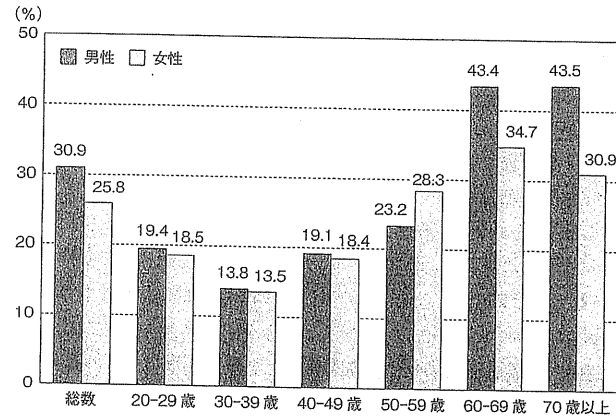


図16 運動習慣のある者の割合(20歳以上)
(2004年度 国民健康・栄養調査より)。

的な荷重のため、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)。

高齢者では健康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

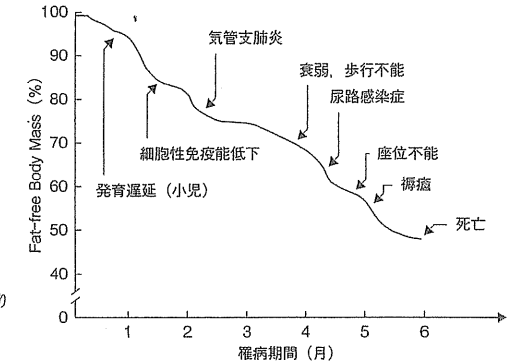


図17 高齢者の除脂肪体重の変化と疾病
(日本老年医学会編 老年医学テキストより
許可を得て転載)。
(Heimfield, 1979)。

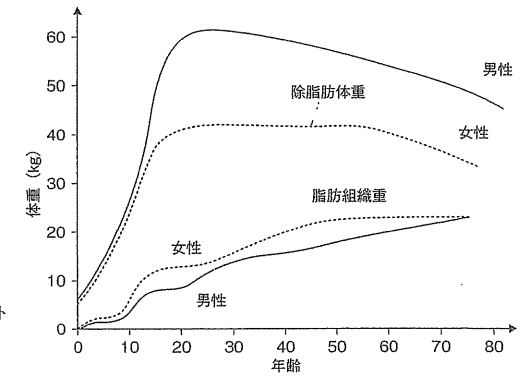


図18 加齢と除脂肪体重の変化
(日本老年医学会編 老年医学テキスト
より許可を得て転載)。
(Porbes, 1987)。

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

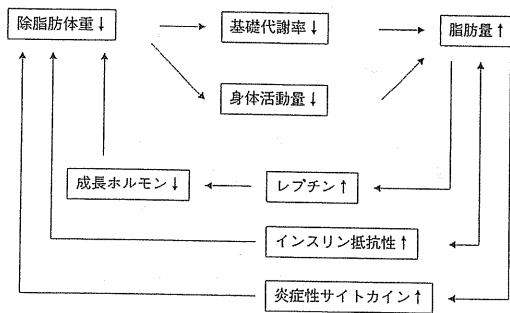


図 19 高齢者の sarcopenic obesity の機序
(Roubenoff, 2000 より改変)。

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。食量量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。グルコースクランプ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
インスリン抵抗性	必須項目 IGT, IFG, T2DM or インスリン感受性↓	必須項目を設定せず	必須項目を設定せず	必須項目を設定せず	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	次の2つ以上	次の2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/in ²	男性 \geq 102 女性 \geq 88	男性 \geq 90 女性 \geq 80	必須項目 男性 \geq 90 女性 \geq 80	必須項目 男性 \geq 85 女性 \geq 90
脂質代謝 (mg/dl)	TG \geq 150 and/or HDL-C $<$ 35 HDL-C 男性 $<$ 35 女性 $<$ 39	\geq 150 男性 $<$ 40, 女性 $<$ 50	\geq 150 or 治療中 男性 $<$ 40, 女性 $<$ 50 or 治療中	\geq 150 or 治療中 男性 $<$ 40, 女性 $<$ 50 or 治療中	TG \geq 150 or 治療中 and/or HDL-C $<$ 40 or 治療中
血圧 (mmHg)	\geq 140/90	\geq 130/85	SBP \geq 130 or DBP \geq 85 or 治療中	SBP \geq 130 or DBP \geq 85 or 治療中	SBP \geq 130 or DBP \geq 85 or 治療中
血糖	IGT, IFG or T2DM	FPG $>$ 110 mg/dl* (DM含む)	FPG \geq 100 mg/dl or 治療中	FPG \geq 100 mg/dl (DM含む)	FPG \geq 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 \geq 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/国立心臓血液研究所) : 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: 183-203.

IGT: 前糖能異常, 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/国立心臓血液研究所 (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へと変更した点である。

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 cm²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 cm²、腹囲が84 cm、女性ではそれぞれ75 cm²、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、

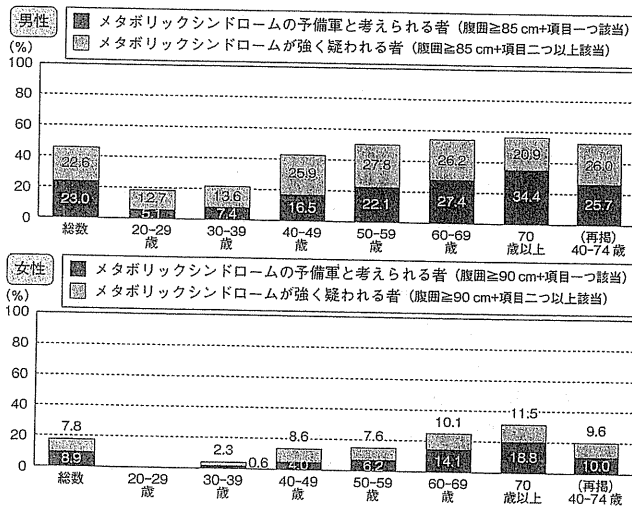


図20 メタボリックシンドローム（内臓脂肪症候群）の状況（2004年度 国民健康・栄養調査より）。

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同時に、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）。わが国のデータはまだまだ見られないが、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 (Blau *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 ヶ月かけて実行する。

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の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。

- Q・R
 QT 延長症候群 710
 quality of vision 558
 RACE study 706
 Rai 分類 1114
 Ras-AC/cAMP-PKA 299
 RBILD 956
 R-CHOP 療法 1121
 RCM 720
 rDNA 仮説 268
 REM 期睡眠行動異常症 810
 Retirement History Survey (RHS) 1732
 roll over 現象 566
 Romberg 徴候 1094
 RS ウイルス感染症 976
- S
 S 状結腸軸捻転 1373
 SAMP 200, 225
 sarcopenia 294, 526, 749
 Sch9 299
 SDS 1237
 sentinel node navigation surgery 1349
 SP-36 526
 Shc 62, 125
 short femoral nail 1390
 SIADH 442, 1005, 1070
 Sir2 64
 SIR2, SIR2 64, 219, 267, 300
 SIRS 992
 SIRT 300
 SIRT1 220
 sliding hip screw 1390
 small airway disease 918
 SNRI 64, 66, 1241
 Socioemotional Selectivity Theory 1665
 SOC 理論 1628
 SP-A 952
 SP-D 952
 SPECT 457
 SSCG 993
 SSRI 1238, 1241
- ss がらん 1362
 STAI 1237
 stem cell 1312
 — factor 854
 successful ager 1622
 successful aging 1619
 SVR 849
 systemic inflammatory response syndrome (SIRS) 1346
- T
 T 細胞 80, 169, 171-174
 T リンパ球 80
 targeted focal therapy 1298
 TDP-43 798
 thanatology 1581
 time up and go 1983
 Token テスト 567
 TOR, TOR 221, 299
 TRACP5b 449
 TUR-P 547
 TVT 手術 1245
- U・V・W・X・Y・Z
 undercarboxylated osteocalcin: ucOC 763
 UpToDate 413
 VD 中毒 1179
 VNCOP-B 1121
 von Hippel-Lindau 1079
 von Reckling-hausen 1079
 well-being 489
 wikipedia 415
 WMS-R 1211
 Wnt pathway 751
 Women's Health Initiative 1239
 YAM 378
 Zn 欠乏 485
 Zollinger-Ellison 症候群 857
 γセクレターゼ 1207
 — 修飾薬 1212
 — 阻害薬 1212

新老年学〔第3版〕

2010年1月25日 初版

〔検印廃止〕

編者 おおうちやすよし あきやまひろこ
大内尉義・秋山弘子

発行所 財団法人 東京大学出版会

代表者 長谷川寿一

113-8654 東京都文京区本郷7-3-1 東大構内

<http://www.utp.or.jp/>

電話 03-3811-8814 Fax 03-3812-6958

振替 00160-6-59964

印刷所 株式会社三陽社

製本所 牧製本印刷株式会社

© 2010 Yasuyoshi OHUCHI and Hiroko AKIYAMA,
Chairman of Editorial Committee
ISBN 978-4-13-066406-6 Printed in Japan

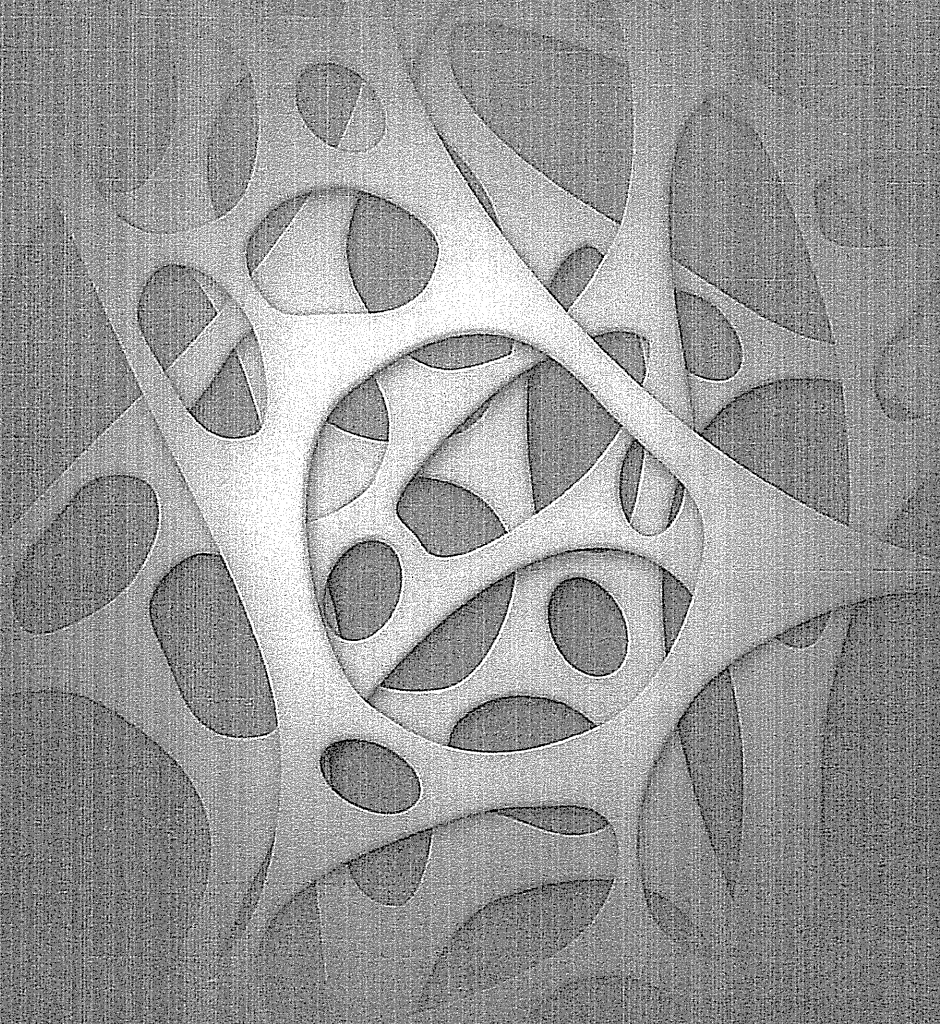
図(日本複写権センター委託出版物)
 本書の全部または一部を無断で複写複製(コピー)することは、著作権法上での例外を除き、禁じられています。本書からの複写を希望される場合は、日本複写権センター(03-3401-2382)にご連絡ください。

骨粗鬆症の 予防と治療ガイドライン 2011年版

編集

骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会
(日本骨粗鬆症学会 日本骨代謝学会 骨粗鬆症財団)

委員長 折茂 肇



ライフサイエンス出版