

図1 高齢者糖尿病における筋強剛と歩行障害(文献15より改変引用)

amination Survey では、糖尿病女性で転倒のリスクは1.6倍で、有意に高いことが報告された⁶⁾。男性の糖尿病でも転倒の頻度は高かったが、統計的には有意ではなかった。67歳以上の女性9,247人を対象としたOsteoporotic Fracture研究では、18%の女性で年1度以上の転倒が生じた⁷⁾。糖尿病でもインスリン使用者で2.8倍、非インスリン使用者でも1.7倍、転倒のリスクが高かった。65歳以上の女性1,002人を対象として3年間観察を行ったWomen's Health and Aging研究でも、高齢者糖尿病は転倒のリスクであることが示された(相対危険1.4倍)²¹⁾。肥満、下肢機能の衰え、インスリン使用が独立した危険因子とされた。特にインスリン療法を受けている患者では、繰り返し転倒するリスクが高かった。インスリン療法を受けている高齢者糖尿病は、一般に糖尿病の罹病期間が長く、様々な血管合併症を有することが多いが、これらの要因を補正しても、インスリン使用は有意な危険因子であったという。

Health, Ageing and Body Composition (Health ABC)研究では、体重減少、視野障害、末梢神経症(腓骨神経活動電位の低下)、腎機能障害(シスタチンC高値)、起立時の血圧変動が高齢者糖尿病の転倒リスクであることが示された^{9,10)}。体重減少は虚弱を意味するものと思われる。最近、腎機能低下が転倒のリスクであることがほかの報告でも指摘されているが¹¹⁾、

Health ABC研究では、シスタチンCと転倒は直線的に関連しており、軽度の腎障害でも転倒のリスクが上昇することを示した。腎機能低下ではビタミンDの活性化が抑制されるため、筋力の低下を来し、転倒のリスクとなる可能性が指摘されている¹²⁾。2008年には、PTH(副甲状腺ホルモン)高値が糖尿病の転倒のリスクであることが報告された¹³⁾。PTHは、ビタミンD低値、腎障害、低カルシウム血症など様々な要因から高値となるが、直接骨格筋に作用して筋力低下を来すことで転倒の原因となると考えられている。

地域在住の高齢者に比べ、介護施設に入所中の高齢者では、転倒はさらに卑近な問題である。入所中の高齢者(70歳以上)を対象とした調査でも、糖尿病は転倒の独立したリスクであることが示された¹⁴⁾。

歩行やバランス障害が転倒の強いリスクであることは先にも述べたが、糖尿病では立位保持や歩行のバランスが悪化していることも報告されている^{15,16)}。822人の高齢者の運動機能を9年間追跡したReligious Orders研究では、高齢者糖尿病では加齢とともにみられる筋強剛や歩行障害が約25%進行しているという¹⁵⁾(図1)。パーキンソン病様の症状でも、振戦と寡動には非糖尿病群と差がみられなかった。糖尿病で筋強剛や歩行障害が進行しやすい機序として、脳血管障害、末梢神経症や認知症の合併などが指

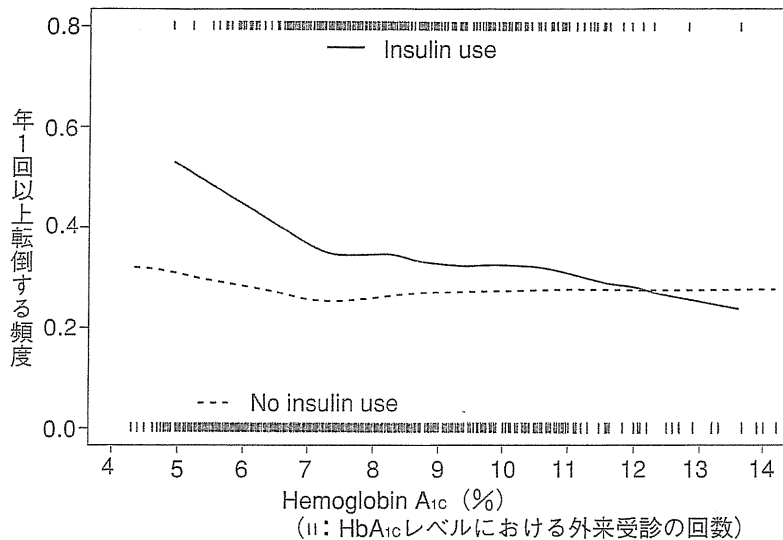


図2 インスリン療養を受けている高齢者糖尿病の転倒リスク
(文献10より改変引用)

摘されているが、不明な点が残る。また Menz らは、末端神経障害を合併した高齢者糖尿病は、歩行時の体幹の動揺が大きいことを報告している¹⁶⁾。糖尿病では、歩行速度も遅く、歩幅も狭く、リズムカルな加速も低下していた。糖尿病での歩行・バランスの障害は、転倒の原因を考える上でキーとなるかもしれない。

血糖管理と転倒

糖尿病において血糖コントロールと転倒には関連があるという。前述の Health ABC 研究では、インスリン治療により HbA_{1c} が 6% 以下にコントロールされた高齢者糖尿病では、転倒リスクが高いことが示された (図 2)¹⁰⁾。しかし、経口血糖降下薬による治療で HbA_{1c} ≤ 6% に管理された高齢者糖尿病では、転倒との関連はみられなかった。また地域在住の 75 歳以上の糖尿病を対象とした Nelson らの報告¹⁷⁾では、HbA_{1c} が 7% 以下にコントロールされた群では、虚弱のあるなしにかかわらず、転倒のリスクが高いことが示された。この研究では低血糖の頻度については評価されていないが、高齢者糖尿病では低血糖は非典型的な症状(ふらつき、協調運動の低下、複視、めまいなど)を呈することが多く、転倒の原因となる可能性が指摘され

ている¹⁸⁾。

またこれらの報告は、高齢者糖尿病における血糖管理についての問題を投げかけている。2003 年、アメリカ老年病学会は、高齢者糖尿病の治療目標は、個々の高齢者の健康状態を考慮して決めるべきであると提言した¹²⁾。すなわち、多くの糖尿病患者にとって HbA_{1c} を 7% 以下にコントロールすることは合併症の進展を抑制する視点からは有益であるが、虚弱な高齢者、あるいは余命が 5 年以内しか期待できない高齢者では、HbA_{1c} を 8% とすることを提案している。転倒予防の視点から考えると、厳格な血糖コントロールより穏やかな血糖管理がより適正であることが示唆される。今後、前向き介入研究により、転倒予防のための血糖コントロール目標が明確となることが期待される。

転倒予防

高齢者糖尿病は転倒の独立したリスクであり、また転倒による骨折の危険も高める^{6,20,21)}。骨折部位としては、足関節、上腕骨、橈骨、脛骨、腓骨、大腿骨、脊椎と全身に及び、糖尿病の罹病期間の長い女性に多いという²¹⁾。このためリスクを多く有する高齢者糖尿病では、積極的な転倒防止プログラムを履行すべきである。転倒

の環境要因の是正, 処方薬剤の調整など一般的な転倒リスクを軽減する一方, 糖尿病に固有のリスクとして同定された末梢神経症, 網膜症, 自律神経障害(起立性低血圧), 足病変, 血糖管理に留意し, 転倒に対する注意を喚起することが重要である。さらに筋力強化トレーニング, バランストレーニング, 太極拳などの介入が高齢者糖尿病の転倒防止にも役立つと考えられる²²⁾。

文 献

- 1) 厚生労働省健康局：平成 14 年度糖尿病実態調査報告。 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/03/s0318-15.html>
- 2) 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(科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン策定に関する委員会(日本糖尿病学会編)), pp211-219, 南江堂, 東京, 2007。
- 3) 櫻井 孝：糖尿病。高齢者を診療する医師のための研修カリキュラム(大内尉義監修), pp283-288, 長寿科学振興財団, 愛知, 2008。
- 4) Tinetti ME : Clinical practice. Preventing falls in elderly persons. *N Engl J Med* 348 : 42-49, 2003.
- 5) Friedman SM et al : Falls and fear of falling : which comes first? A longitudinal prediction model suggests strategies for primary and secondary prevention. *J Am Geriatr Soc* 50 : 1329-1335, 2002.
- 6) Gregg EW et al : Diabetes and physical disability among older U.S. adults. *Diabetes Care* 23 : 1272-1277, 2000.
- 7) Schwartz AV et al : Older women with diabetes have a higher risk of falls : a prospective study. *Diabetes Care* 25 : 1749-1754, 2002.
- 8) Volpato S et al : Risk factors for falls in older disabled women with diabetes : the women's health and aging study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 60 : 1539-1545, 2005.
- 9) de Rekeneire N et al : Is a fall just a fall : correlates of falling in healthy older persons. *The Health, Aging and Body Composition Study. J Am Geriatr Soc* 51 : 841-846, 2003.
- 10) Schwartz AV et al : Health, Aging, and Body Composition Study. Diabetes-related complications, glycemic control, and falls in older adults. *Diabetes Care* 31 : 391-396, 2008.
- 11) Gallagher JC et al : An age-related decrease in creatinine clearance is associated with an increase in number of falls in untreated women but not in women receiving calcitriol treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 92 : 51-58, 2007.
- 12) Faulkner KA et al : Higher 1,25-dihydroxyvitamin D₃ concentrations associated with lower fall rates in older community-dwelling women. *Osteoporos Int* 17 : 1318-1328, 2006.
- 13) Houston DK et al : Serum parathyroid hormone levels predict falls in older adults with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 56 : 2027-2032, 2008.
- 14) Maurer MS et al : Diabetes mellitus is associated with an increased risk of falls in elderly residents of a long-term care facility. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 60 : 1157-1162, 2005.
- 15) Arvanitakis Z et al : Diabetes mellitus and progression of rigidity and gait disturbance in older persons. *Neurology* 63 : 996-1001, 2004.
- 16) Menz HB et al : Walking stability and sensorimotor function in older people with diabetic peripheral neuropathy. *Arch Phys Med Rehabil* 85 : 245-252, 2004.
- 17) Nelson JM et al : The relationship between glycemic control and falls in older adults. *J Am Geriatr Soc* 55 : 2041-2044, 2007.
- 18) Jaap AJ et al : Perceived symptoms of hypoglycaemia in elderly type 2 diabetic patients treated with insulin. *Diabet Med* 15 : 398-401, 1998.
- 19) Brown AF et al : Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 51 : S265-S280, 2003.
- 20) Wallace C et al : Incidence of falls, risk factors for falls, and fall-related fractures in individuals with diabetes and a prior foot ulcer. *Diabetes Care* 25 : 1983-1986, 2002.
- 21) Miller DK et al : Reported and measured physical functioning in older inner-city diabetic African Americans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 54 : M230-M236, 1999.
- 22) 鳥羽研二：効率的転倒予測技術の開発と転倒予防介入による生活機能の持続的改善効果に関する縦断研究。長寿科学総合研究事業報告書(平成 18~20 年度), pp1-26, 2009。

高齢者糖尿病における総合機能評価

櫻井 孝 Sakurai, Takashi (写真) 横野浩一 Yokono, Koichi
神戸大学病院老年内科



1. 糖尿病における高齢者包括的機能評価 (CGA)
2. 糖尿病と認知症
3. CGA を用いた高齢者糖尿病での早期 AD のスクリーニング

はじめに

高齢者糖尿病では加齢に伴い、さまざまな老年症候群を合併し、ADL や生活の質が低下する。また ADL や QOL が低下することが、新たな血管障害のリスクとなる¹⁾。このため高齢者糖尿病の治療においては、血糖管理や血管合併症のマネジメントのみならず、高齢者包括的機能評価 (comprehensive geriatric assessment : CGA) を行い、生活機能障害を明らかにして、実効ある介入を行うことが重要である²⁾。

本稿では、多くの身体的、精神的、社会的問題を抱えた虚弱な高齢者糖尿病に対する CGA を用いたわれわれのアプローチについて、一例を示す。また近年、糖尿病と認知症との関連に関心が集まっている。認知症は最大の老年症候群であり、CGA を用いた早期発見、認知症の予防を見据えた糖尿病治療について最近の知見を紹介したい。

1. 糖尿病における高齢者包括的機能評価 (CGA)

高齢者糖尿病では、さまざまな糖尿病血管障害 (細小血管症、大血管症)、認知障害やうつなどの

精神症状、さらに骨・関節疾患など糖尿病以外の疾患を合併することで、ADL が低下し、自立した生活が困難となる例にしばしば遭遇する。このため高齢者糖尿病の治療においては、CGA を活用し、生活機能障害の進展予防を考慮した治療が必要である。

CGA では患者の身体機能、生活機能 (基本的 ADL、手段的 ADL)、QOL、精神機能 (認知機能、うつ傾向、意欲)、社会的・経済的状況などの項目を、それぞれの指標やアセスメントツールを組み合わせて評価することが一般的である。われわれは、移動、整容、更衣、入浴、食事、排泄などの基本的 ADL をバーセルインデックスで、買い物、家事、調理、電話、薬の管理、利用できる交通手段などの手段的 ADL は老研式活動能力指標を用いて評価している^{3,4)}。認知機能は Mini Mental State Examination (MMSE)、改訂版長谷川式簡易知能スケール (HDS-R) にて、うつ状態は Geriatric Depression Scale-15 (GDS-15) にて、意欲は鳥羽らによる指標を採用している。患者の社会・経済的環境の評価では、家族構成、キーパーソンの有無、住居形態、経済的状態、地域との連携 (介護保険の利用状況) などの情報が

必要となる。また QOL の評価のために、フィラデルフィア老年医学センターモラルスケール、VAS などの指標を利用している。高齢者糖尿病の CGA では、さらに転倒リスク、栄養状態の評価も加えるべきとの提言もある^{1,5)}。

高齢者糖尿病における CGA の有用性を調べた研究では、①内服薬の自己管理が可能かを判断する、② CGA の結果に基づいて多職種によるチームケアを行う、③高齢者糖尿病に合併しやすいうつ病の早期発見につながる、④認知機能の低下を早期に検出できる、との報告がある⁴⁾。また高齢者一般では、CGA は生命予後の延長、日常生活活動度の維持、主観的幸福度の維持、入院/入所日数の減少、医療費の削減、薬物有害作用の減少に有用であるという。

次にわれわれが経験した虚弱な高齢者糖尿病で、CGA が有効であった一例を紹介する。

症例：71 歳女性。

主訴：全身倦怠感。

現病歴：52 歳時にはじめて糖尿病を診断され、治療をはじめた。翌年には血糖コントロールが悪化し、インスリン療法が導入された。その後、血糖管理は比較的良好であったが、約 5 年前より夜間低血糖を繰り返すことが増え、1 年前にも白内障の手術、血糖のコントロール不良のため入院加療を受けている。その後、外来にて加療を続けていたが、次第に全身倦怠感が強くなり、外来通院も困難となったため入院した。

既往歴：65 歳時から高血圧、転倒による左大腿骨骨折。

家族歴：姉に糖尿病。娘は胃がんで死亡。

入院時身体所見：意識清明、身長 150 cm、体重 45 kg (BMI 20.0)、血圧 170/80 mmHg、脈拍 60/分・整、眼底所見：前増殖性網膜症、視力：両眼 0.6 (眼鏡)、心肺所見：異常を認めず、腹部所見：異常を認めず、下肢に軽度の浮腫あり。

神経学的所見：聴覚的理解は良好、発語にも問題なし。脳神経系に異常なし、下肢筋力の低下を認める (MMT 4, 4)。筋トーンスは正常で、不随

意運動なし。深部腱反射および振動覚の低下 (上肢<下肢) を認めた。

入院時血液検査所見：FBS 344 mg/dl、HbA_{1c} 11.4%、Alb 3.6 g/dl、T-C 344 mg/dl、TG 95 mg/dl、HDL-C 89 mg/dl、u-alb 12 mg/gCr。

頭部 MRI：軽度の脳萎縮と皮質下白質に虚血性病変を認めた。

CGA：身体的機能 9/12 点、バーセルインデックス 17/20 点。MMSE 18/30 点 (時間見当識、注意・計算、記憶で失点)、GDS-15 9/15 点。下肢の筋力低下 (軽度) のため歩行が不安定であり、入浴介助が必要。転倒の既往があり、視力障害のため転倒の不安を強く訴えた。また認知機能低下、抑うつ傾向を認めた。独居であり、キーパーソンが不在。経済的には余裕があった。趣味は手芸。

治療および経過：成年発症の 2 型糖尿病で約 20 年の経過を有していた。血糖コントロールは brittle type で、夜間低血糖をとくに認めた。血管合併症として増殖前網膜症、第 2 期腎症、末梢神経障害、高血圧を合併していた。入院後、インスリン量を調整し、血糖コントロールを行ったところ、100~300 mg/dl の範囲で安定した。視力障害もあり、インスリン自己注射は 1 日 2 回に変更した。血糖自己測定を教育した。

下肢の廃用性筋力低下があり、リハビリ室にて監視のもとに歩行、立ち上がりの練習、および転倒予防の教育を行った。運動リハビリにより杖歩行が可能となり、身体機能、ADL の成績が改善した。

本例では在宅での糖尿病自己管理が困難であった要因として、ADL および精神機能の低下、特にキーパーソンの不在が重要であった。そこで認知機能の低下をきたす器質的疾患の精査を行った。仮性認知症の診断のため抗うつ薬の投与を行ったところ、GDS、MMSE の点数にも改善が認められた。さらに QOL のスコアにも改善が生じた。インスリン自己注射の回数が減らせたこと、低血糖に対する不安感が軽減されたことなどが QOL を改善させたと考えられた。本例ではキーパーソンが不在であり、退院後も家族の協力が得られなかつ

表1 高齢者総合機能評価の変化

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

たので、ケアマネジャーとの連携のもと、地域で見守ることとした。表1にCGAの経過をまとめた。

2. 糖尿病と認知症

認知症は高齢者医療における最大の問題であり、糖尿病、高血圧、脂質異常などの生活習慣病が、認知症のリスクであることが明らかになってきた。最近のメタアナリシスでは、糖尿病により血管性認知症の相対危険は約2~3倍、アルツハイマー型認知症については約1.5~2倍上昇する⁶⁾。わが国の久山町研究でも、耐糖能異常、高血圧のいずれかを有する場合は、血管性認知症の相対危険は約4倍で、両者が合併していると5.6倍に上昇した。アルツハイマー型認知症の発症には、耐糖能異常があると相対危険は4.6倍に高まることが報告されている⁷⁾。アルツハイマー病(AD)と糖代謝異常の関連を示す生物学的なデータも蓄積されており、糖尿病が認知症のリスクであることは、今日ほぼコンセンサスを得たものと考えられる。

糖尿病に認知症の合併が多い機序として、脳血管障害の多発、高血糖に伴う代謝異常、脂質異常、高インスリン血症、また低血糖の関与が考えられる⁸⁾。脳で高血糖が持続することにより advanced glycation end products (AGE) や酸化ストレス

が増加し、ADの神経障害の原因となる。また高インスリン血症は、アルツハイマー病の発症の根幹にかかわる可能性が指摘されている(図1)。高インスリン血症は、脳内で炎症性サイトカインを上昇させ、神経傷害をきたす。また、インスリン分解酵素 (Insulin degrading enzyme: IDE) はアミロイドβ蛋白(Aβ)も基質としているため、高インスリン血症によってAβの分解が阻害される。一方、インスリンは血液脳関門を通過し、海馬や大脳皮質に高濃度に分布しているインスリン受容体に結合する。長期間に及ぶ高インスリン血症では脳内へのインスリンの移行が抑制され、脳内インスリン合成の低下とともに、ついには脳内インスリンの低値につながるという。脳でのインスリンシグナルは脳エネルギー代謝だけでなく、記憶や学習にも重要な役割を果たしていることが明らかとなっている。脳内インスリンの作用不足は、Aβやタウ病変などの病理過程を促進し、ADの発症に深く関与していることが、最近の研究で示されている^{6,8,9)}。このような観点から、ADを3型糖尿病とする論文もみられる。現在インスリン抵抗性改善薬として糖尿病で使用されているチアゾリジン系誘導体は、Aβの沈着抑制や炎症反応の抑制などを介して神経保護的な作用を有することが知られている。海外ではチアゾリジン系誘導体のADに対する臨床試験が進行している¹⁰⁾。最近、

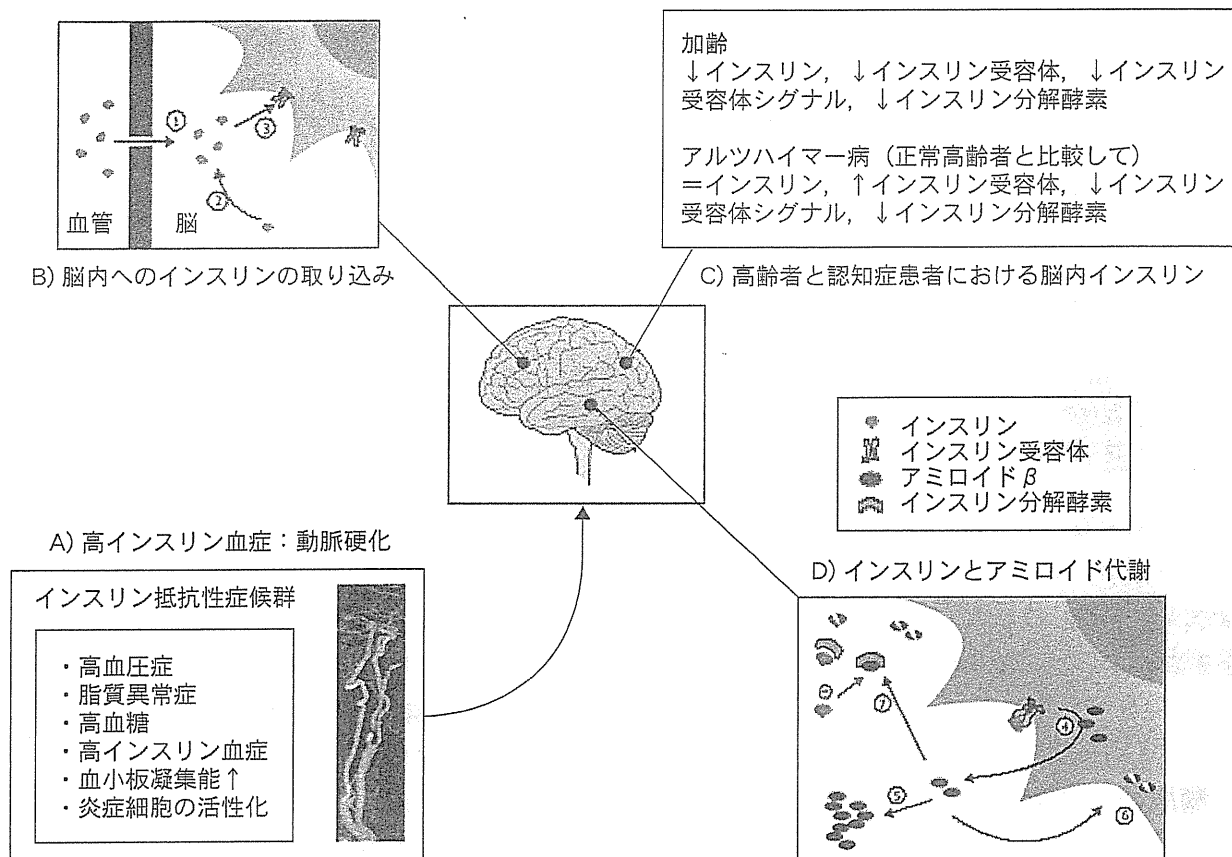


図1 脳のインスリン作用 (文献6より)

表2 低血糖と認知症のリスク¹²⁾

低血糖の回数	認知症 (人数)	ハザード比* (95% CI)
1回以上	250	1.44 (1.25-1.66)
1回	150	1.26 (1.10-1.49)
2回	57	1.80 (1.37-2.36)
3回以上	47	1.94 (1.42-2.64)

*年齢, 性別, 人種, 教育, BMI, 糖尿病の罹病期間, 7年間の平均HbA_{1c}, 糖尿病治療, インスリン治療期間, 脂質異常, 高血圧, 心血管障害, 脳卒中, 一過性脳虚血発作, 末期腎疾患で補正

筆者らは早期ADを合併した高齢者2型糖尿病において, PPAR γ 作動薬であるピオグリタゾン投与したところ, 高血糖, インスリン抵抗性の改善とともに, 認知機能が改善した症例を経験した¹¹⁾.

2009年, 高齢者2型糖尿病における重症低血糖と認知症との関連について, 重要な結果が報告された¹²⁾. 高度の低血糖が遷延すると非可逆的な脳機能障害をきたすことは広く知られているが, このような重症低血糖は通常まれであり, 多くの低血糖発作では脳機能低下は可逆性である. これまで高齢者2型糖尿病で, 低血糖と認知症発症との関連を示した報告はまったくみられなかった. Whitmerらは, 16,667名の高齢者糖尿病を対象とした縦断観察を行ったところ, すべての交絡因子(年齢, 性別, 人種, 教育, BMI, 糖尿病の罹病期間, 7年間の平均HbA_{1c}, 治療, インスリン療法, 脂質異常, 高血圧, 心血管障害, 脳卒中, 一過性脳虚血発作, 末期腎疾患)を補正しても, 認知症発症のハザード比は, 低血糖発作1回1.26(95%CI: 1.10-1.49), 発作2回1.80(95%

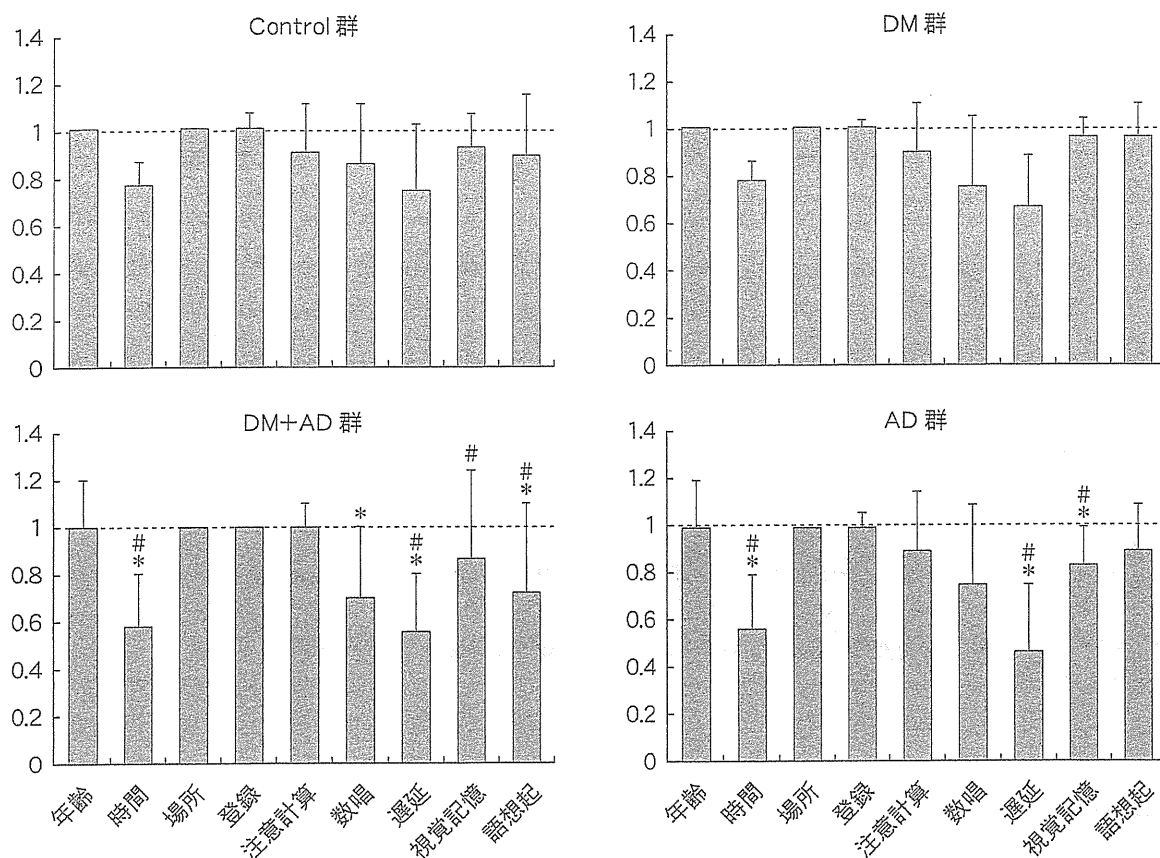


図2 HDS-R 下位項目の比較

CI : 1.37-2.36), 3回以上 1.94 (95% CI : 1.42-2.64) と有意に高値であったという(表2)。本研究は、入院あるいは救急外来を受診する程度の重症低血糖の既往が、血糖のコントロール状態、治療方法や合併症にかかわらず、認知症のリスクとなることをはじめて示したものであり、高齢者糖尿病のよりよい管理を考えるうえでたいへん重要な所見である。

最近、厳格な血糖管理が糖尿病合併症の進展を予防できるかについての大規模介入試験 (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Mellitus : ACCORD) が行われたが、強化治療群で死亡率が高かったことから中止された。ACCORD 試験でも低血糖と認知機能との関連についても解析が進められており、介入研究でも低血糖と認知症との関連が明らかにされることが期

待される。

3. CGA を用いた高齢者糖尿病での早期 AD のスクリーニング

2型糖尿病では認知症疾患の合併がなくても認知機能は軽度低下する。神経心理検査では、記憶と精神処理速度、注意力の低下が多いとされる。このため高齢者糖尿病に合併した早期アルツハイマー型認知症を診断するには、糖尿病による認知機能障害とアルツハイマー病の初期症候を鑑別する必要がある。しかし多忙な日常臨床のなかで、両者を的確に鑑別することは困難であろう。そこでわれわれは CGA のひとつのツールである HDS-R を用いて、早期アルツハイマー型認知症のスクリーニングを試みた¹³⁾。

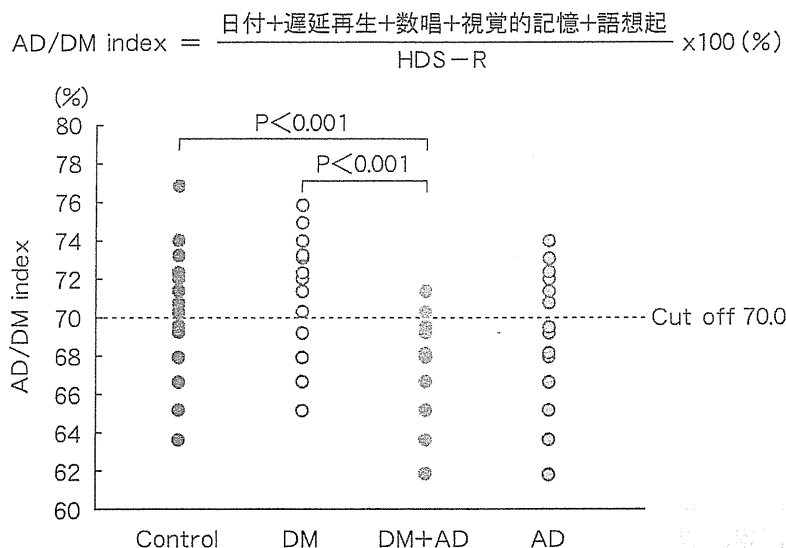


図3 AD/DM index of HDS-R による DM 群と DM+AD 群の鑑別

対象は65歳以上の186人で、42人のコントロール群 (NC)、57人の糖尿病群 (DM)、24人の糖尿病とADの合併群 (DM-AD)、および63人のAD群 (AD) からなる。各グループの年齢と教育歴は一致しており、DM-ADとADにはHbA_{1c}に差がなかった。ADの診断はNational Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke—Alzheimer’s Disease and Related Disorders Associationの診断基準を用い、早期ADをHDS-R 21点以上と定義した。

HDS-Rの成績を比較すると、DMの総得点はNCと同等であったが、DM-ADやADでは低下していた。しかし、低下の幅は1-2点程度であり、鑑別には有用ではなかった。HDS-Rの下位項目について検討した。DMはNCと同じプロフィールを示したが、ADでは時間見当識と遅延再生、視覚的記憶で有意な低下を示した。DM-ADではADでの低下項目に加え、数唱、語想起で有意な低下を認めた(図2)。そのほかの下位項目には、各グループ間に差を認めなかった。

早期DM-ADのスクリーニングのため、日付、遅延再生、数唱、視覚的記憶、語想起の合計点数

をHDS-Rの総点数で除した比をAD indexとして指標とした(図3)。その結果、DM-ADでAD indexは明らかな低下を示した。AD indexのカットオフ値を70.0点とすると、全糖尿病患者のなかでDM-ADを感度92%、特異度74%で識別した。HDS-Rは本来認知症のスクリーニングツールとして作成されたものであるが、DMと早期DM-ADを分別する目的にも有用であることが示された。現在、前向き研究にてAD indexの有用性を検証している。このようにCGAに工夫を加えることで、早期認知症の鑑別にも利用しえることが示された。

以上のように、高齢者糖尿病においてCGAを活用することで、患者の療養計画の作成に役立つばかりでなく、合併疾患の早期発見、治療にも寄与することが期待できる。75歳以上の高齢者を対象とした後期高齢者医療制度がはじまり、CGAにも保険点数が認められた。CGAが広く普及し、高齢者糖尿病の質の高い医療が行われることを期待したい。

文献

- 1) Araki, A., Ito, H. : Diabetes mellitus and geriatric syndromes. *Geriatr Gerontol Int*, 9 : 105~114, 2009.
- 2) 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，pp. 211~219.
- 3) 櫻井 孝：糖尿病。高齢者を診療する医師のための研修カリキュラム（大内尉義監修）。長寿科学振興財団，2008，pp. 283~288.
- 4) 松沢俊興，櫻井 孝：糖尿病に対するCGA（高齢者総合機能評価）。老年医学 update 2008-09（日本老年医学学会雑誌編集委員会編）。メディカルレビュー社，2008，pp. 18~25.
- 5) 櫻井 孝：糖尿病と転倒。老年医学，47 : 693~696，2009.
- 6) Biessels, G.J., Staekenborg, S. et al. : Risk of dementia in diabetes mellitus : a systematic review. *Lancet Neurol*, 5 : 64~74, 2006.
- 7) 清原 裕：老年医学的観点の久山町研究。日本老年医学学会雑誌，44 : 537~545，2007.
- 8) Craft, S., Watson, G.S. : Insulin and neurodegenerative disease : shared and specific mechanisms. *Lancet Neurol*, 3 : 169~178, 2004.
- 9) Qiu, W.Q., Folstein, M.F. : Insulin, insulin-degrading enzyme and amyloid-beta peptide in Alzheimer's disease : review and hypothesis. *Neurobiol Aging*, 27 : 190~198, 2006.
- 10) 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.
- 11) Matsuzawa T., Sakurai T. et al. : Reversible cognitive impairment after pioglitazone treatment of an elderly woman with type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *J Japan Diab Soc*, 50 : 819~823, 2007.
- 12) Whitmer, R.A. et al. : Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*, 301 : 1565~1572, 2009.
- 13) Tsukamoto, R., Akisaki, T. et al. : Hasegawa Dementia Scale-Revised, for screening of early Alzheimer's disease in the elderly with type 2 diabetes. *Geriatr Gerontol Int*, 9 : 213~215, 2009.

White Board

糖尿病プラスケア スタイルセミナー

日時：2009年9月29日（火） 19：00~21：00

会場：札幌グランドホテル 2F 金枝の間
〒060-0001 札幌市中央区北1条西4
Tel. 011-261-3311（代表）

テーマ：糖尿病におけるフットケアの基礎と実践

■内 容■

特別講演「糖尿病足病変—診断・治療から予防的フットケアまで—」/座長：萬田直紀（医療法人萬田記念病院 院長）/演者：渥美義仁（東京都済生会中央病院 副院長）

事例紹介①「朝日生命成人病研究所のフットケア—目指してきたもの・目指していくもの—」/杉田和枝（朝日生命成人病研究所附属丸の内病院 総看護師長）

事例紹介②/阿部てるみ（市立札幌病院 糖尿病看護

認定看護師）

事例紹介③/松下美保（医療法人萬田記念病院 透析室 看護師長）

パネルディスカッション

申込方法：WEB（<https://biz.arkray.co.jp/NewSS2009.html>）からお申込ください。

連絡先：

アークレイマーケティング株式会社
札幌セールスアンドサービスオフィス
担当：福岡良文
〒065-0022 札幌市東区北22条東10-3-3
Tel. 011-750-5888（代表）

※「日本糖尿病協会 療養指導医取得のための講習会」，「日本糖尿病協会 歯科医師登録医のための講習会」，「日本糖尿病療養指導士 認定更新のための研修会 <第1群（看護師）><第2群>」申請中。

※本講演会は北海道医師会の承認を得て，北海道医師会認定生涯教育講座（3単位）として開催いたします。

※日本糖尿病療養指導士の方は，認定番号を控えてご参加ください。

※軽食をご用意しております。

特集：高齢者糖尿病の最新薬物療法

Topics

2. 糖尿病と認知障害

—高齢者糖尿病の脳機能を守る薬物療法—

櫻井 孝

2. 糖尿病と認知障害

—高齢者糖尿病の脳機能を守る薬物療法—

SUMMARY

■認知症は、幾多の血管合併症を潜り抜けた糖尿病患者が、高齢者になって向き合う最大の合併症である。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、高インスリン血症、脳血管病変の管理が重要である。本稿では、高齢者糖尿病に合併したアルツハイマー型認知症で、治療により脳機能が改善した症例を提示した。さらに今後、どのような薬物療法を行うべきかについて最近の知見をまとめた。

櫻井 孝

はじめに

高齢者糖尿病では認知症の合併がなくても、脳機能は軽度低下する。しかし、これらの認知障害は糖尿病の療養を阻害するほどではなく、多くの関心を集めることはなかった¹⁾。

1990年代後半より、糖尿病と認知症の関連について多くの疫学調査が行われ、糖尿病では、脳血管性認知症の相対危険が約2~3倍、アルツハイマー型認知症(AD)では約1.5~2倍高いことが明らかになった²⁾。また、認知症と糖代謝異常の関連を示す生物学的なデータも蓄積されており、糖尿病が認知症のリスクであることは、今日ほぼコンセンサスを得たものと考えられる。今後の課題は、認知症の早期発見、治療・予防にある。本稿では、認知機能低下を見据えた糖尿病治療をどう考えるべきかについて、現在の知見をまとめた。

高インスリン血症と認知症

糖尿病に認知症の合併が多い機序として、脳血管障害の多発、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²⁾。脳で高血糖が持続すると、advanced glycation end products(AGE)や酸化ストレスが増加し、ADの神経病変を加速させる。高イン

スリン血症は、ADの発症の根幹に関わる可能性が指摘されている。まず、インスリン抵抗性改善薬で認知機能の改善がみられたわれわれの自験例を提示したい。図1Aは81歳、女性で、肥満、高血圧、2型糖尿病を有する、いわゆるメタボリックシンドローム型の高齢者糖尿病である³⁾。数年前から物忘れがあり、NINCDS-ADRDAのProbable ADと診断された。糖尿病に対してグリメピリド、メトホルミンを投与したところ、血糖は一時改善したが再び悪化した。ADに対して塩酸ドネペジルを投与したが、18カ月後にはMMSE 19点、HDS-R 17点まで低下した。そこで血糖改善を目的に、インスリン抵抗性改善薬であるピオグリタゾン⁴⁾を投与したところ、糖尿病コントロールはHbA_{1c} 6.3% (HOMA-R 2.89)にまで改善した。同時に脳機能の改善を示唆するエピソードが介護者から得られ、心理検査でも認知機能(見当識、遅延再生)の改善が確認された。しかし本例では、脳機能の改善がチアゾリジンの効果か、代謝性脳症の改善によるものかについては不明である。

2例目は、79歳、女性でADが合併した2型糖尿病である(図1B)。厳格なインスリン療法が行われており、HbA_{1c}はほぼ6~7%に管理されていた。脳機能の変化をADASの成績で示したが、ADの診断後、塩酸ドネペジルを約1年使用していたが、その間はほとんどADAS

■さくらい たかし(神戸大学医学部附属病院老年内科)

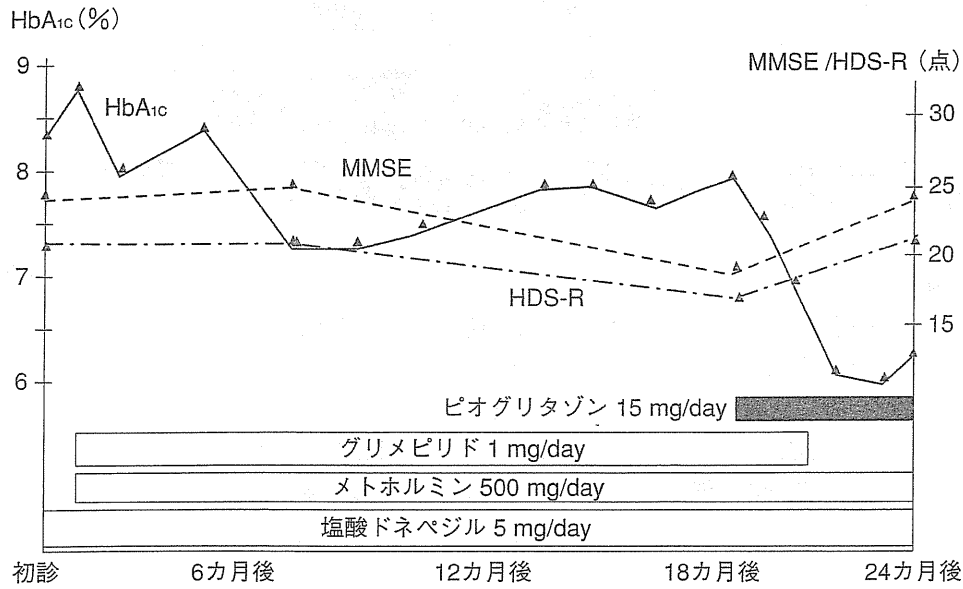


図1 A 症例1

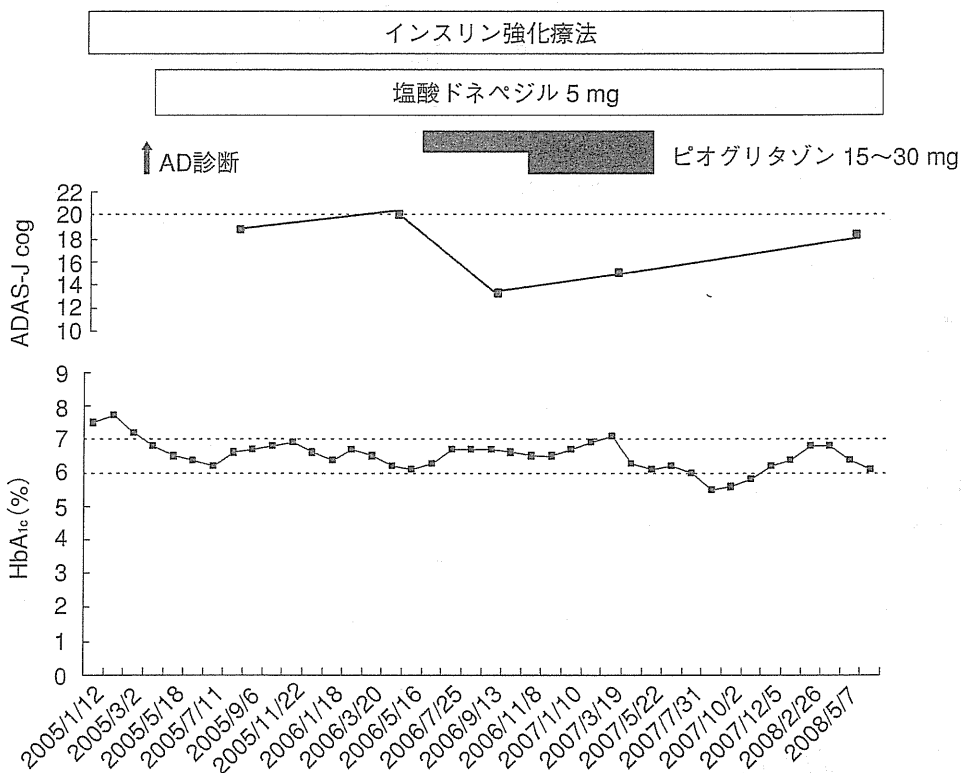


図1 B 症例2

の成績に変化はなかった。そこでピオグリタゾン 15 mg を追加したところ、半年後には 6 点以上の改善が認められた。ピオグリタゾンを 30 mg に増量したところ、下肢に強い浮腫が生じ投与を中止した。その後、ADA の成績は再

び悪化した。本例では、脳機能改善にチアゾリジンが有用であったと考えられた。

高インスリン血症と AD との関連を整理した(図 2)。高インスリン血症では、脳内でも炎症性サイトカインが増加し神経障害を誘導する。

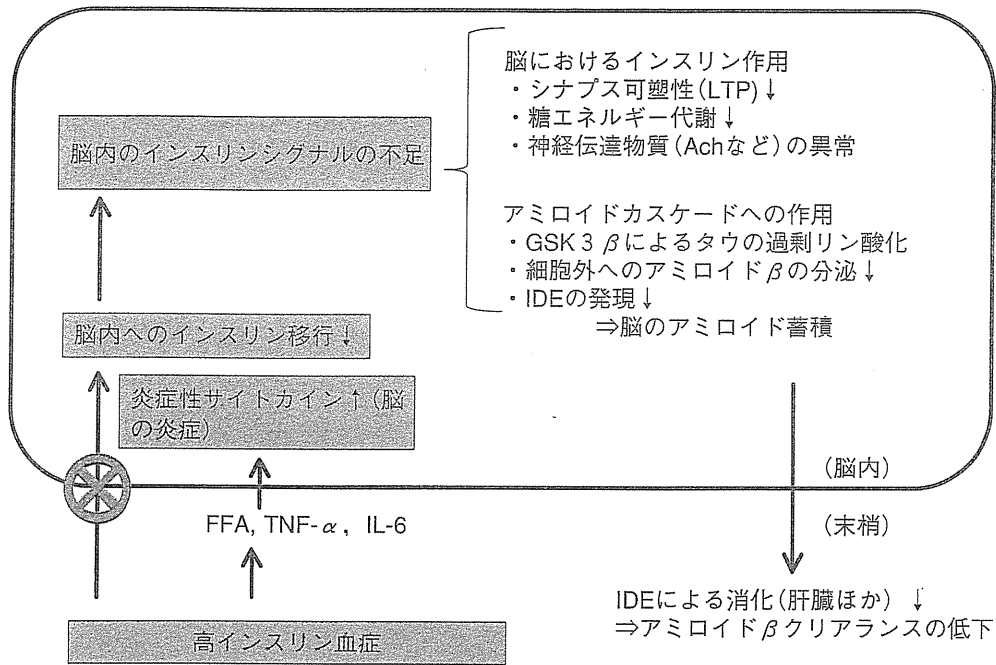


図2 高インスリン血症とアルツハイマー病

インスリン分解酵素 (Insulin degrading enzyme: IDE) はアミロイド β タンパク ($A\beta$) をも基質とするが、高インスリン血症では $A\beta$ の分解が拮抗阻害される。一方、インスリンは血液脳関門を通過し、海馬や大脳皮質に高濃度に分布しているインスリン受容体に結合する。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。脳でのインスリンシグナルは、記憶や学習にも重要な役割を果たしており、インスリンの作用不足は、 $A\beta$ やタウ病変などの病理過程を促進し、AD の発症に深く関与している⁴⁻⁶⁾。チアゾリジン誘導体は、高インスリン血症の改善、炎症抑制などを介して神経保護的な作用を有すると考えられる。海外ではチアゾリジン誘導体の AD に対する臨床治験が進行している。一方、インスリン抵抗性改善作用を有するビグアナイドについては、最近、細胞レベルの実験で、逆に $A\beta$ の産生を増加させるとの報告があり、今後のヒトでの解析が待たれる⁷⁾。

関与は重要である。低血糖が遷延すると非可逆的な脳機能障害を来すが、このような重症低血糖は通常稀である。2型糖尿病で、低血糖と認知症発症との関連を明確に示した報告はこれまでなかった。

Whitmer らは 16,667 名の高齢者糖尿病において、1980~2002 年に発生した退院記録および救急外来での診断データベースを用いて、低血糖の症例を収集した⁸⁾。2003 年に認知症、軽度認知障害 (MCI) でみられる記憶障害に関する訴えのない患者を 2007 年まで追跡観察した。認知症の発症リスクを Cox 比例ハザード回帰モデルで算出したところ、すべての交絡因子 (年齢、性別、人種、教育、BMI、糖尿病の罹病期間、7 年間の平均 HbA_{1c}、治療、インスリン療法、脂質異常、高血圧、心血管障害、脳卒中、一過性脳虚血発作、末期腎疾患) を補正しても、ハザード比は、低血糖発作 1 回で 1.26 (95%CI: 1.10~1.49)、発作 2 回で 1.80 (95%CI: 1.37~2.36)、3 回以上で 1.94 (95%CI: 1.42~2.64) と有意に高値であった。重症低血糖が、認知症の発症と関連することを初めて示した意味で、大変重要な報告である。

低血糖と認知症

糖尿病と認知症との関連において、低血糖の

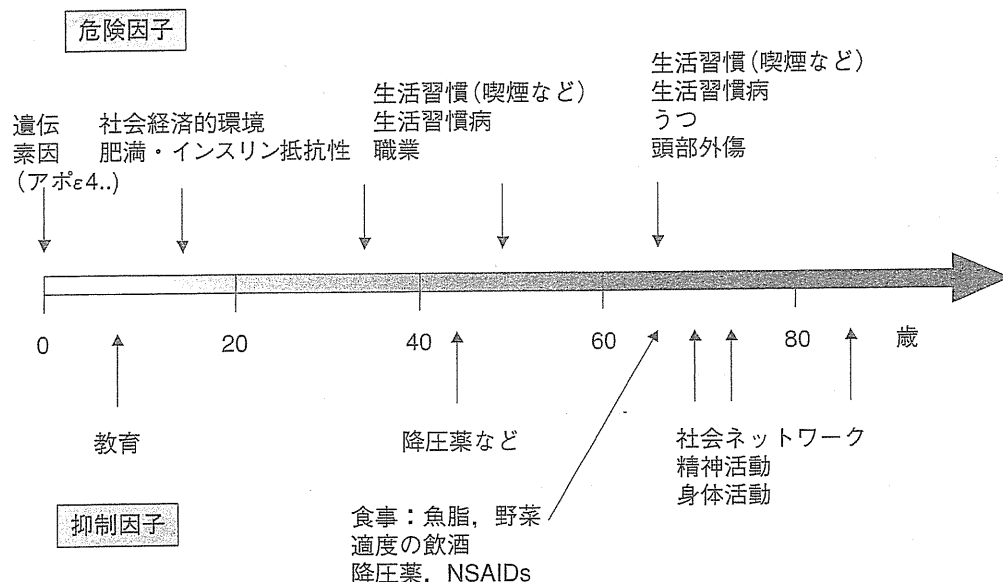


図3 アルツハイマー病はいつから始まったか？

認知症のリスクを見据えた糖尿病治療

ところでADはいつから始まるのであろうか？多くのADでは70歳以降に発症するが、脳内の神経病理的变化は数十年前から既に進行しているという。AD発症リスクとして遺伝的素因が最も重要であるが、一卵性双生児でのAD発症の一致率は60~70%程度という。すなわち、30~40%は環境要因であり、発症予防のための介入が可能であることを示している。危険因子として生活習慣、生活習慣病は見逃せない(図3)。なかでも糖尿病のインパクトは大きく⁹⁾、糖尿病をどのように管理すれば、認知症の発症が抑制できるかについてのエビデンスが待たれる。

わが国の高齢者糖尿病ガイドラインでは、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。それが困難なときでも、空腹時血糖140 mg/dL未満、HbA_{1c} 7%未満にすべきとの提言がなされている¹⁰⁾。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。最近の海外の研究では、HbA_{1c}が1%上昇すると、MCI(軽度認知障害)のリスクが1.5倍、認知症を含めたリスクが1.4倍上昇するという¹¹⁾。しかし、前述のよう

に低血糖は避けるべきであり、高齢者糖尿病の血糖管理の目標値について明らかにすることが今後の課題である。

まとめ

認知症は、幾多の合併症を切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。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、高インスリン血症、脳血管病変を抑制することが重要である。糖尿病に合併するADでは、治療により脳機能が改善することを強調したい。中壮年期からの認知症のリスクを見据えた治療戦略が求められている。

文献

- 1) Strachan MW et al: Is type II diabetes associated with an increased risk of cognitive dysfunction? A critical review of published studies. *Diabetes Care* 20: 438-445, 1997.
- 2) Biessels GJ et al: Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol* 5: 64-74, 2006.
- 3) Matsuzawa T et al: Reversible cognitive impairment after pioglitazone treatment of an elderly

- woman with type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *J Japan Diab Soc* 50 : 819-823, 2007.
- 4) Craft S and Watson GS : Insulin and neurodegenerative disease : shared and specific mechanisms. *Lancet Neurol* 3 : 169-178, 2004.
 - 5) Qiu WQ and Folstein MF : Insulin, insulin-degrading enzyme and amyloid-beta peptide in Alzheimer's disease : review and hypothesis. *Neurobiol Aging* 27 : 190-198, 2006.
 - 6) 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.
 - 7) Chen Y et al : Antidiabetic drug metformin (GlucophageR) increases biogenesis of Alzheimer's amyloid peptides via up-regulating BACE1 transcription. *Proc Natl Acad Sci USA* 106 : 3907-3912, 2009.
 - 8) Whitmer RA et al : Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 301 : 1565-1572, 2009.
 - 9) 清原 裕 : 老年医学的観点の久山町研究. *日老医誌* 44 : 537-545, 2007.
 - 10) 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(科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン策定に関する委員会(日本糖尿病学会編)), pp211-219, 南江堂, 東京, 2007.
 - 11) Yaffe K et al : Glycosylated hemoglobin level and development of mild cognitive impairment or dementia in older women. *J Nutr Health Aging* 10 : 293-295, 2006.

(執筆者連絡先) 櫻井 孝 〒650-0017 兵庫県神戸市中央区楠町7-5-2 神戸大学医学部附属病院老年内科

RESEARCH

Open Access

Aging deteriorated perception of urge-to-cough without changing cough reflex threshold to citric acid in female never-smokers

Satoru Ebihara^{1*}, Takae Ebihara², Masashi Kanezaki¹, Peijun Gui¹, Miyako Yamasaki², Hiroyuki Arai² and Masahiro Kohzuki¹

Abstract

Background: The effect of aging on the cognitive aspect of cough has not been studied yet. The purpose of this study is to investigate the aging effect on the perception of urge-to-cough in healthy individuals.

Methods: Fourteen young, female, healthy never-smokers were recruited via public postings. Twelve elderly female healthy never-smokers were recruited from a nursing home residence. The cough reflex threshold and the urge-to-cough were evaluated by inhalation of citric acid. The cough reflex sensitivities were defined as the lowest concentration of citric acid that elicited two or more coughs (C_2) and five or more coughs (C_5). The urge-to-cough was evaluated using a modified the Borg scale.

Results: There was no significant difference in the cough reflex threshold to citric acid between young and elderly subjects. The urge-to-cough scores at the concentration of C_2 and C_5 were significantly smaller in the elderly than young subjects. The urge-to-cough log-log slope in elderly subjects (0.73 ± 0.71 point · L/g) was significantly gentler than those of young subjects (1.35 ± 0.53 point · L/g, $p < 0.01$). There were no significant differences in the urge-to-cough threshold estimated between young and elderly subjects.

Conclusions: The cough reflex threshold did not differ between young and elderly subjects whereas cognition of urge-to-cough was significantly decreased in elderly subjects in female never-smokers. Objective monitoring of cough might be important in the elderly people.

Background

It has been suggested that the increased incidence of pneumonia with aging may be a consequence of impairment of the cough reflex with senescence [1]. However, the data on cough reflex sensitivity in old age are inconsistent. One study has demonstrated that in elderly people the cough reflex to inhaled ammonia gas is reduced [2]. Another study showed that the cough frequency on inhaling distilled water was significantly lower in elderly subjects than in younger subjects [3]. On the other hand, Katsumata and co-workers measured the cough reflex threshold to citric acid in 110 healthy subjects

ranging from 20 to 78 years in age, and found that the cough reflex did not decrease with advanced aging [4].

Aging is attributed to both increasing and decreasing factors for cough reflex sensitivity. Increase in the incidence of cerebrovascular and degenerative neurogenic diseases with aging are strongly associated with impaired cough reflex [5]. Increases in the incidence of gastroesophageal reflux diseases and chronic aspiration with aging are a cause of chronic cough in the elderly [6]. We showed a wide diversity of cough reflex thresholds to citric acid in the elderly nursing home residents [7].

Although the cough reflex is usually referred to as a reflexive defense mechanism mediated at the brainstem level, there is accumulating evidence indicating that human cough is under voluntary control and that higher centers such as the cerebral cortex or subcortical regions have an important role in both initiating and

* Correspondence: sebihara@med.tohoku.ac.jp

¹Department of Internal Medicine and Rehabilitation Science, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan
Full list of author information is available at the end of the article

inhibiting reflexive cough [8,9]. Cough is typically preceded by an awareness of an irritating stimulus and is perceived as a need to cough, termed the urge-to-cough [10].

Urge-to-cough is a component of the brain motivation system that mediates the cognitive responses of cough stimuli [11]. The urge is a motivational impulse which relates to how much someone wants something. Studies suggest that the initiation of a reflex cough response is facilitated by the perception of urge-to-cough [12-14]. Heretofore, no study attempted to describe the effect of age on the perception of urge-to-cough.

A lack of motivation that is not attributed to consciousness disturbance, cognitive impairment, or emotional distress, referred as apathy, is one of the most common neuropsychiatric symptoms in the elderly [15], and is reported to increase with age in otherwise healthy community-dwelling individuals [16]. Therefore, it is conceivable to hypothesize that the perception of urge-to-cough is deteriorated in elderly people. The purpose of this study is to investigate the aging effect on the perception of urge-to-cough in healthy individuals.

Methods

Subjects

Since gender differences and smoking status differences exist in the cough reflex sensitivity and the perception of urge-to-cough, we focused on female never-smokers in this study [17,18]. Fourteen young and 12 elderly female healthy never-smokers were allocated to evaluate cough related responses to inhaled citric acid. Young healthy female never-smokers were recruited via public postings in and around the Tohoku University School of Medicine campus. Subjects were without history of pulmonary and airway diseases, recent (within 4 weeks) suggestive symptoms, respiratory tract infection and seasonal allergies. Subjects did not take any regular medication.

Elderly female never-smokers were recruited from a nursing home located on the outskirts of Sendai city. We asked all the female residents in the nursing home (41 female residents) and got informed consent from 30 female residents without history of pulmonary and airway diseases, recent (within 4 weeks) suggestive symptoms, respiratory tract infection and seasonal allergies. Of 30 females, 6 subjects with apparent paralysis and history of stroke and Parkinson's disease and syndrome were excluded. Of 24 females, 12 females revealed a difficulty in evaluating the urge-to-cough due to too demented status. Finally, 12 female residents were enrolled for this study. All subjects measured were asked to withhold their tranquilizer use for 36 hours before the study.

The study was approved by the Institutional Review Board of the Tohoku University School of Medicine.

Cough reflex threshold and urge-to-cough

Cough reflex, urge-to-cough, perception of dyspnea and spirometry were examined at around 2:00 PM for each subject. Simple standard instructions were given to each subject.

Cough reflex threshold to citric acid was evaluated with a tidal breathing nebulized solution delivered by an ultrasonic nebulizer (MU-32, Sharp Co. Ltd., Osaka, Japan) [19]. Citric acid was dissolved in saline, providing a two-fold incremental concentration from 0.7 to 360 mg/ml. The duration of each citric acid inhalation was 1 minute. In the study, cough was defined as a forced expulsive maneuver, usually against a closed glottis, and is associated with a characteristic sound. Based on "cough sound", the number of coughs was counted both audibly and visually by laboratory technicians who were unaware of the clinical details of the patients and the study purpose. Each subject inhaled a control solution of physiological saline followed by a progressively increasing concentration of citric acid. Increasing concentrations were inhaled until five or more coughs were elicited, and each nebulizer application was separated by a 2-min interval. The cough reflex threshold and supra-threshold were estimated by the lowest concentration of citric acid that elicited two or more coughs (C_2) and the lowest concentration of citric acid that elicited five or more coughs (C_5) during 1 minute, respectively.

Immediately after the completion of each nebulizer application, the subject made an estimate of the urge-to-cough. The modified Borg scale was used to allow subjects to estimate the urge-to-cough [10]. The scale ranged from "no need to cough" (rated 0) to "maximum urge-to-cough" (rated 10). The urge-to-cough scale was placed in front of the subjects and the subject pointed at the scale number, which was recorded by the experimenter. To assess the intensity of the urge-to-cough, subjects were told to ignore other sensations such as dyspnea, burning, irritation, choking and smoke in the throat. Subjects were told that their sensation of an urge-to-cough could increase, decrease, or stay the same during the citric acid challenges, and that their use of the modified Borg scale should reflect this.

In each subject, the estimated urge-to-cough scores were plotted against the corresponding citric acid concentration using a log-log transformation. Since it is known that there is a linear relationship between estimated urge-to-cough scores and tussive agent concentration on a log-log scale [10,20], the slope and intersection were determined by linear regression analysis on a log-log scale [18]. The thresholds of urge-to-cough in each subject were estimated as an intersection

with the X-axis (citric acid concentration axis), indicating the dose of the urge-to-cough score = 1.

Data analysis

The study protocol was approved by the local ethics committee and informed consent was obtained from all subjects. Data are expressed as mean (SD) except where specified otherwise. The Mann-Whitney *U* test was used to compare between young and elderly subjects. A *p* value of < 0.05 was considered significant.

Results

Twenty six subjects who completed the experiments did not experience any side effects. The characteristics of the subjects are summarized in Table 1. Activity of daily living estimated by the Barthel index and cognitive function estimated by MMSE in elderly subjects were significantly lower than those in younger subjects.

As shown in Figure 1A, in the cough reflex threshold to citric acid, as expressed by log C_2 , there was no significant difference between young (0.8 ± 0.3 g/l) and elderly subjects (0.9 ± 0.4 g/l). The urge-to-cough scores at the concentration of C_2 and at the concentration of two times dilution of C_2 ($C_2/2$) were estimated for each subject. The urge-to-cough scores at C_2 in elderly subjects (4.0 ± 1.2 points) were significantly smaller than those in young subjects (5.9 ± 2.2 points, $p < 0.01$) (Figure 1B). The urge-to-cough scores at $C_2/2$ in elderly subjects (1.2 ± 1.6 points) were also significantly smaller than those in young subjects (2.9 ± 1.9 points, $p < 0.03$) (Figure 1C).

As shown in Figure 2A, in the cough reflex threshold to citric acid, as expressed by log C_5 , there was no significant difference between young (1.0 ± 0.4 g/l) and elderly subjects (1.2 ± 0.4 g/l). The urge-to-cough scores at the concentration of C_5 and at the concentration of two times dilution of C_5 ($C_5/2$) were estimated for each subject. The urge-to-cough scores at C_5 in elderly subjects (5.0 ± 1.7 points) were significantly smaller than those in young subjects (7.6 ± 1.5 points, $p < 0.003$) (Figure 2B). However, there were no significant differences in the urge-to-cough at $C_5/2$ between young (4.4 ± 1.9 points) and elderly subjects (3.5 ± 2.0 points) (Figure 2C).

Table 1 Comparison of characteristics between young and elderly women

	Young	Elderly	P-value
Number	14	12	
Age (years)	24.6 ± 3.9	85.6 ± 7.1	< 0.0001
Barthel index (scores)	100 ± 0	43.2 ± 22.2	< 0.0001
MMSE (points)	30 ± 0	16.8 ± 8.9	< 0.0001

Data are mean \pm S.D. P-value by the Mann-Whitney *U* test. MMSE denotes mini-mental state examination.

The log-log slope between citric acid concentration and the Borg scores of the urge-to-cough were estimated for each subject. As shown in Figure 3A, the urge-to-cough log-log slope in young subjects (1.35 ± 0.53 point \cdot L/g) was significantly steeper than those of elderly subjects (0.73 ± 0.71 point \cdot L/g, $p < 0.05$). The urge thresholds were estimated as an intersection with the X-axis of the linear regression equation of the log-log relationships between citric acid concentration and the Borg scores of the urge-to-cough. There were no significant differences in the urge-to-cough threshold estimated between young (0.20 ± 0.36 g/L) and elderly subjects (-0.44 ± 1.40 g/L) (Figure 3B), suggesting that an age-related difference in urge-to-cough was raised from the difference in central sensitization process rather than peripheral sensory inputs.

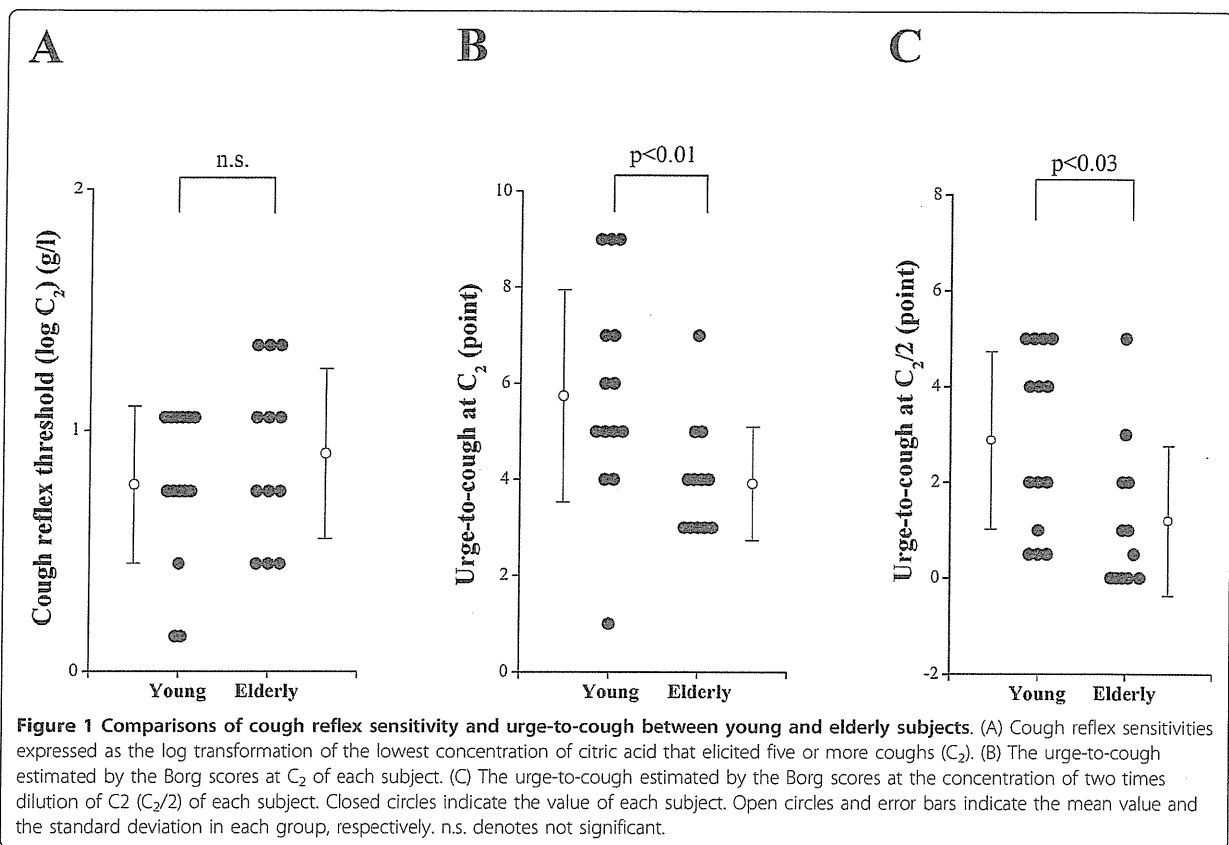
There were no significant relationships between the Barthel index scores and the urge-to-cough log-log slopes among elderly subjects, and between the MMSE scores and the urge-to-cough log-log slopes.

Discussion

In this study, we showed that cough reflex threshold did not differ between young and elderly subjects whereas the slope for log-log relationship in urge-to-cough intensity as a function of citric acid concentrations was significantly decreased in elderly subjects in female never-smokers.

Our data concerning cough reflex threshold might appear to be inconsistent with previous studies using ammonia gas [2] and distilled water [3]. However, the study using ammonia gas stimuli measured the brief stop in the inspiration which may not necessarily indicate cough. The study using distilled water measured the cough frequency during 30 seconds inhalation. Since causes of the initial cough and the successive cough may differ, these studies may be difficult to compare with our study. It is warranted to study the aging effect on cough reflex threshold using the standard capsaicin method, but such a study has not been performed as far as we know.

Our observation on cough reflex threshold is compatible with Katsumata et al. [4] and is comparable to Fujimura et al. [21] which showed no difference in cough reflex threshold between young and middle-aged females. Aging is associated with both up-regulating and down-regulating factors for cough reflex sensitivities. The gastro-esophageal reflux diseases (GERD), recurrent aspiration, and left ventricular failure, which are common diseases in the elderly, are up-regulating factors of cough [6]. Especially, GERD is the main cause of cough reflex hypersensitivity in the elderly people [7]. On the other hand, the incidence of cerebrovascular and degenerative neurogenic diseases with aging are down-



regulating factors for cough [9]. We might not exclude subclinical stages of these diseases. The cough reflex thresholds might be decided by the balance of these factors.

For the first time, we showed that aging inhibits the perception of urge-to-cough without changing the cough reflex threshold. Previous studies showed that decreased perceptions of urge-to-cough in males compared with females [17], current-smokers compared with never-smokers [18], patients with aspiration pneumonia compared with age-matched control [14], and subjects during exercise [22]. Different from aging effect, they are accompanied by significant elevation of cough reflex thresholds. On the other hand, similar with aging, patients with Ondine's curse showed an impaired perception of urge-to-cough despite a normal cough reflex threshold [23]. It is notable that both aged people and patients with Ondine's curse are prone to aspiration pneumonia [24,25], suggesting the importance of urge-to-cough to prevent aspiration pneumonia.

Although cough is usually referred to as a reflex controlled from the brainstem, cough can be also controlled via the higher cortical center and can be related to cortical modulations [6]. Therefore, the depression of cough

reflex could be due to the disruption of both the cortical facilitatory pathway for cough and the medullary reflex pathway. Since the urge-to-cough is a brain component of the cough motivation-to-action system [11], depressed urge-to-cough suggests the impairment of motivation and reward pathway for cough, which is located in supra-medulla. Aging is associated with a decline in mental function across multiple domains, including memory and emotional processes [26]. Although it is known that people become more apathic in their normal aging [16], the precise reason has not been elucidated. In addition to the involvement of impaired speed of information processing, attention and executive function, the involvement of brain pathology such as total atrophy and right frontal subcortical circuit pathology have been postulated. Recently, it was reported that deep white matter lesions are associated with apathetic behavior in the elderly [27]. Since the present study has the limitation of lacking brain imaging, we do not know the subclinical brain pathology and its possible association to urge-to-cough in the elderly.

Thus, the observed deterioration in perception of urge-to-cough in the elderly group could be due to