

厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業）
分担研究平成26年度終了報告書

地域在住高齢者の認知症による要支援・要介護認定に關与する初年度要因の解析

研究分担者 森本茂人（金沢医科大学高齢医学教授）

研究要旨

石川県U町における平成20年度の匿名化健康診査データを有する地域在住高齢者1,078名のうち糖尿病治療例は184例であり、後者の群では平成24年度末まで5年間に42名が初回要支援・要介護認定を受けた。このうち主治医意見書の第一病名より骨関節疾患、認知症、脳卒中、その他疾患の4群に分類し、初年度健康診断データのうち要支援・要介護認定に繋がる交絡因子を特定した。これら因子で補正した5年間の初回要支援・要介護認定率は初年度HbA1c値6.5- $<$ 7.0%で底値となり、この群と比しHbA1c値 $<$ 6.0%群で有意($p=0.039$, Hazard比3.62)の高値を示した。また糖尿病治療下で、認知症が主治医意見書の第一病名であった5年間の要支援・要介護認定は、HbA1c値 \geq 6.0%群に比しHbA1c値 $<$ 6.0%群で有意に高率であったが($p<0.001$, Hazard比23.9)、他の第一病名群では有意差を認めなかった。以上より、認知症による要支援・要介護認定例のうち相当数が、糖尿病治療例のうちHbA1c $<$ 6.0%に至る過治療に起因する可能性がある。

A. 研究目的

地域在住高齢者において認知症の発症は自立生活そのものが困難となる。我が国においては認知症による要支援・要介護認定の急増が予想されることから、地域社会での認知症に対する介護予防につき早急に諸種の対策を確立させていくこと必要となっている。しかし、地域在住高齢者において、将来、認知症による要支援・要介護認定に繋がる特定の生活機能障害、疾病状況の詳細は把握されていない。一方、糖尿病罹患は将来の認知症発症を約1.5-2.5倍も増加させることが知られているが、地域在住糖尿病治療下高齢者でのHbA1cでの治療目標については十分調査されていない。本研究では糖尿病治療下の地域在住高齢者を対象に、5年間の認知症による要支援・要介護認定とHbA1c値との関連につき検討した。

B. 研究方法

平成20年度の高齢者健診および生活機能調査データを有し、要支援・要介護認定

を受けていない65歳以上の高齢者1,091名のうち平成24年度の末までの5年間に転出した13名を除く1,078名のうち糖尿病で治療(血糖降下剤およびインシュリンの使用)を受けている184名(男性100名、女性84名、平均75.6 \pm 6.2歳)を対象とした。平成24年度末までの5年間、健常例134名(対象全体184名に対する割合:72.8%)、初回要支援・要介護例42名(22.8%)、死亡例13名(7.1%)を特定した。このうち初回要支援・要介護例42名については、主治医意見書の生活機能低下の直接の原因となっている疾患のうち第一病名から、骨関節疾患12名(6.5%)、認知症11名(6.0%)、脳卒中7名(3.8%)、その他疾患12名(6.5%)の4群に分類した(図1)。初年度平成20年度の健診データのうち、既往歴である心疾患既往、脳卒中既往、合併症である慢性腎臓病(eGFR $<$ 60 ml/min/1.73 m²)、高血圧(\geq 140/90 mmHg、または降圧薬使用)、脂質異常症(空腹時血漿LDL-コレステロール値 \geq 140 mg/dl、ト

リグリセリド値 ≥ 150 mg/dl、HDL-コレステロール値 < 40 mg/dl のいずれか、または脂質異常症治療薬服用)、高尿酸血症 (> 7 mg/dl または高尿酸血症治療薬服用)、低アルブミン血症 (< 4 g/dl)、および独り暮らしを用いて、5年間健常群 134 名を対照群とし、平成 24 年度までの 5 年間の認知症による初回要支援・要介護認定例 11 名において、年齢、性、および Mann-Whitney U test あるいは χ^2 test にて $p < 0.20$ を与える全ての要因を交絡因子とし、Cox-Hazard 多重回帰を用いて、認知症による初回要支援・要介護認定に至る初年度の HbA1c での治療目標につき解析した。

(倫理面への配慮)

上記データはすべて地域包括支援センターにて匿名化され取り扱われている。また本研究は金沢医科大学倫理委員会の承諾を得ておこなっている

C. 研究結果

糖尿病治療を受け5年間健常であった例を健常例対照群とし、これに対する骨関節疾患、認知症、脳卒中、その他疾患による要支援・要介護認定群での Mann-Whitney U

testあるいは χ^2 testによる各調査項目の有意確率を表 1 に示す。年齢、性、および $p < 0.20$ を示す調査項目を Cox-Hazard 多重回帰に用いた。

糖尿病治療下での到達 HbA1c 値と 5 年間の要支援・要介護認定の関係を図 2 に示す。上記因子で補正した 5 年間の初回要支援・要介護認定率は初年度 HbA1c 値 $6.5 - < 7.0\%$ で底値となり、この群と比し HbA1c 値 $< 6.0\%$ 群で有意 ($p = 0.039$, Hazard 比 3.62、95% 信頼区間 1.07-12.26) の高値を示した。

糖尿病治療下での到達 HbA1c 値 $\geq 6.0\%$ を対照群とし、上記因子で補正した $< 6.0\%$ 群での 5 年間の骨関節疾患、認知症、脳卒中、その他疾患による要支援・要介護認定の Hazard 比を図 3 に示す。糖尿病治療下で、認知症が主治医意見書の第一病名であった 5 年間の要支援・要介護認定は、HbA1c 値 $\geq 6.0\%$ 群に比し HbA1c 値 $< 6.0\%$ 群で有意に ($p < 0.001$, Hazard 比 23.9、95% 信頼区間 4.34-131) 高率であったが、主治医意見書の第一病名が骨関節疾患、脳卒中、その他疾患であった 5 年間の要支援・要介護認定では HbA1c 値 $\geq 6.0\%$ 群と HbA1c 値 $< 6.0\%$ 群の間で有意差を認めなかった。

図 1 . 地域在住高齢者の 1,078 名のうち糖尿病治療例 184 例の 5 年後の帰結

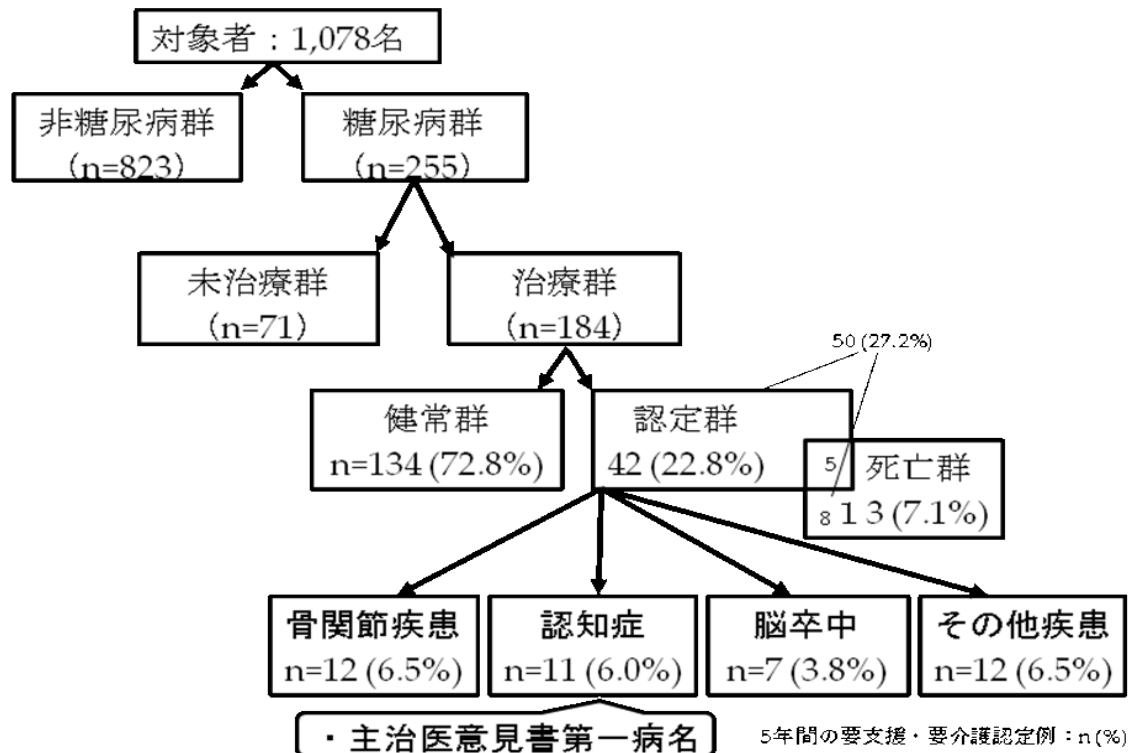


表 1 . 糖尿病治療例における主治医意見書第一病名要支援・要介護認定例と健常例との比較

	健常例	認定例			
	(≥65 歳)	骨関節	認知症	脳卒中	他疾患
総数	n = 134	n = 12	n = 11	n = 7	n = 12
年齢 (歳)	73.8±5.7	80.3±6.7**	80.4±3.2**	82.3±5.2**	79.3±4.9**
≥75 歳 (%)	45.5	83.3**	100**	100**	83.3**
性別 (女性%)	40.1	75.0*	54.5	42.9	41.7
BMI (kg/m ²)	23.8±3.1	22.8±3.1	22.6±2.7	23.1±3.5	24.5±2.9
独り暮らし (%)	16.4	8.3	36.4*	0	16.7
脳卒中既往歴 (%)	6.9	8.3	0	14.3	8.3
心疾患既往歴 (%)	12.2	8.3	18.2	42.9*	50.0**
CKD (%)	35.1	41.7	63.6*	57.1	50.0
高血圧 (%)	74.6	75.0	81.8	100*	75.0
脂質異常症 (%)	49.3	25.0*	72.7	28.6	58.3
高尿酸血症 (%)	10.4	0	18.2	28.6*	8.3
低 Alb 血症 (%)	6.7	33.3**	9.1	42.9**	8.3

健常群との比較 (必要時は Fisher の直接法使用) : *p<0.20, **p<0.05

図 2 地域在住高齢者の 1,078 名のうち糖尿病治療例 184 例の 5 年後の帰結。Cox 回帰:年齢、性、独り暮らし、慢性腎臓病、高血圧、脂質異常症、高尿酸血症、低アルブミン血症、心疾患既往歴、にて補正。*p<0.05

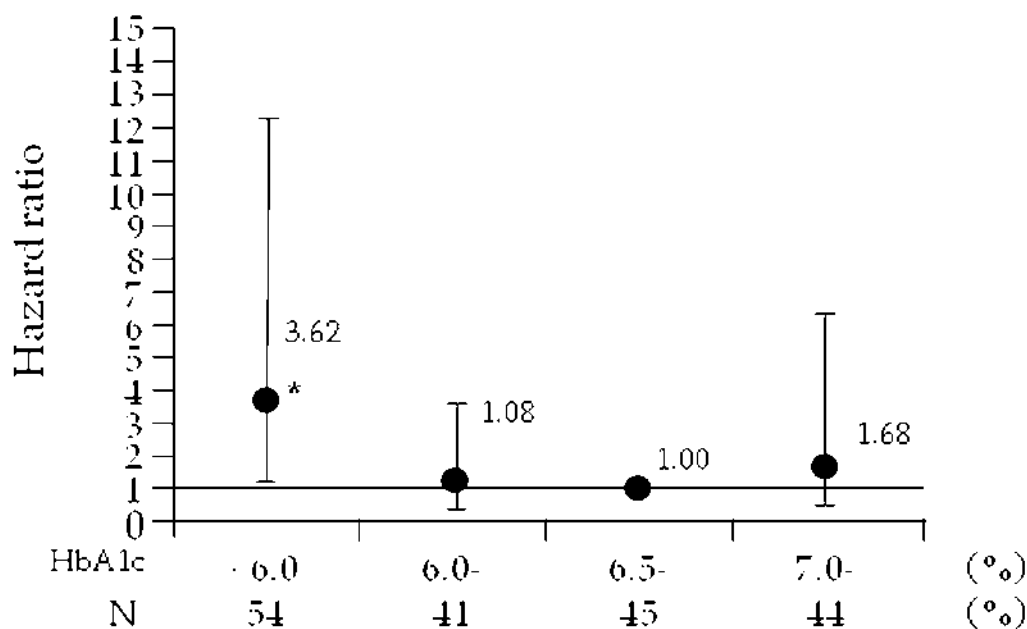
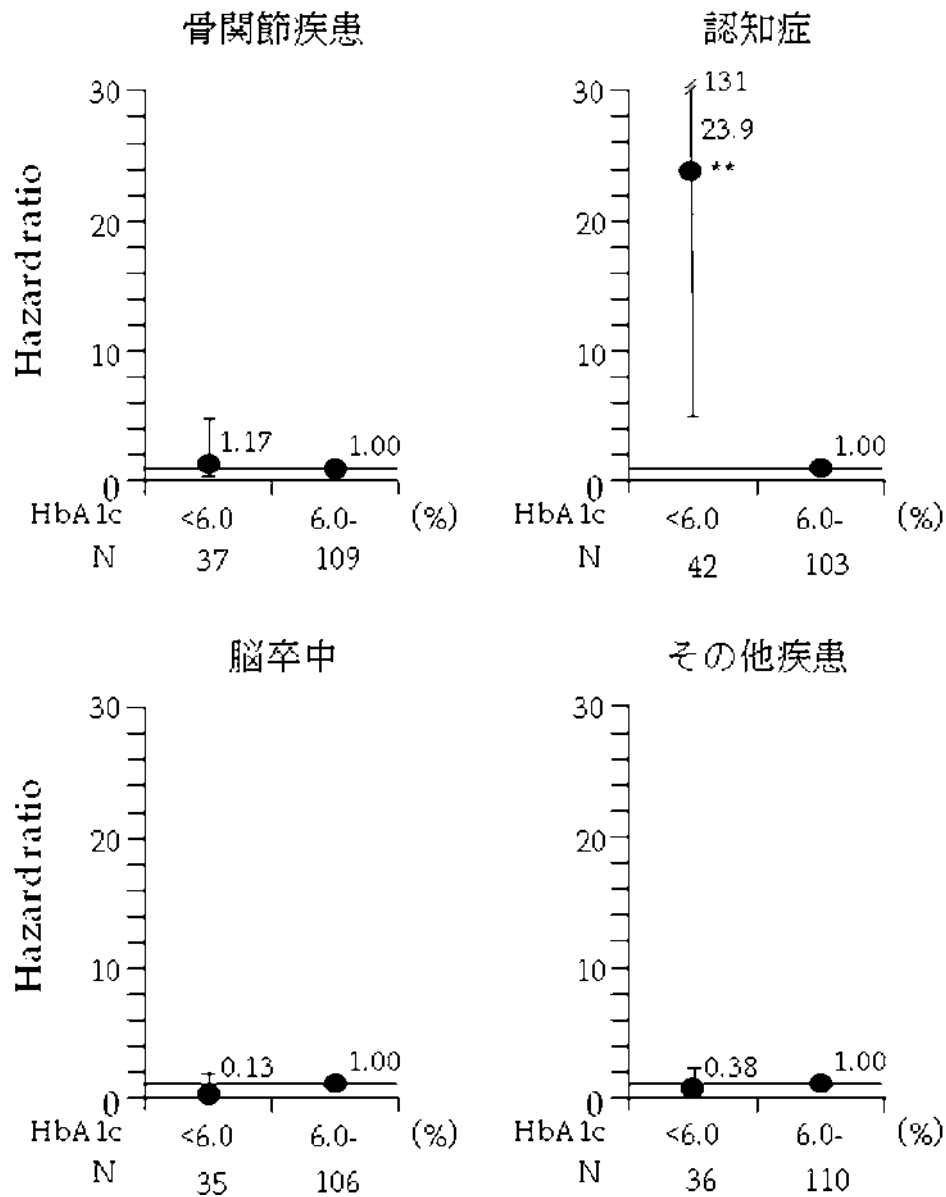


図3. 糖尿病治療薬による到達 HbA1c 値と認定。Cox 回帰：年齢、性、独り暮らし、慢性腎臓病、高血圧、脂質異常症、高尿酸血症、低アルブミン血症、心疾患既往歴、にて補正。

**p<0.01



D. 考察

糖尿病治療例における心血管疾患の発症・死亡率は、1型糖尿病例 (Eeg-Olofsson K, et al. Diabetes Care 33:1640- 1646, 2010) や若年者を多く含む集団 (Eeg-Olofsson K, et al. Journal of Internal Medicine 268; 471- 482, 2010, ADVANCE研究：The ADVANCE Collaborative Group. N Engl J Med 358:

2560- 72, 2008, UKPDS研究：Holman RR, et al. N Engl J Med 359: 1577- 89, 2008, VADT研究：Duckworth W, et al, N Engl J Med 360: 129- 39, 2009) での検討ではJ型現象は認められておらず、厳格な血糖管理を求める根拠となっている。しかし高齢者糖尿病例においては治療下の HbA1c値に対し、HbA1c値最高域はもちろ

ん、HbA1c値最低域でも心血管疾患の発症・死亡率が増加するJ型現象を示すことが知られている。J型現象の底値は、比較的若年者が多い集団（平均年齢が63歳）ではHbA1cが5.4-5.5%と低い値も報告されているが（Kowall B et al. Eur J Epidemiol 26: 637- 645, 2011）、60歳以上の高齢者糖尿病例では心血管疾患の発症・死亡率におけるHbA1c値の底値は6.0-8.0%とされ、<6.0%では死亡率が上昇することが報告されている（HUANG ES, et al. Diabetes Care 34: 1329- 1336, 2011）。またイギリスの48,000例の治療下2型糖尿病例でのHbA1cの底値は6.7-9.9%で、<6.7%では死亡率の上昇が認められた（Balkau B, et al. Lancet. 375(9713): 438-40, 2010）。さらに治療種別では、スウェーデンにおける32,871例の地域在住治療下2型糖尿病例において、経口糖尿病薬例では心血管疾患の発症・死亡率におけるHbA1c値の底値は6.8%であったのに対し、インスリン使用例における底値は7.3%と、より低血糖に対し慎重な治療が求められることが報告されている（Ostgren CJ, et al. Diabet. Med. 30, e170- e177, 2013）。さらにACCORD研究においては、厳格なHbA1c管理を目指した群（目標<6.0%、到達値平均6.4%）では緩徐なHbA1c管理を目指した群（目標<7.5%、到達値平均8.1%）に比して総死亡率が22%上昇したことも報告されている（Turnbull B, et al. Engl J Med 358: 2545- 2559, 2008）。

上記のごとく、糖尿病高齢者の心血管疾患発症・死亡についての報告はあるものの、糖尿病治療下地域在住高齢者におけるHbA1c 値と要支援要介護認定との関係につき調査した研究はない。今回の調査研究

においては、地域在住高齢者におけるHbA1c 値と5年間にわたる要支援要介護認定および死亡との関係を検討し、HbA1c 値が6.0%未満の例では6.5-7.0%の例と比較すると有意に要支援・要介護認定率が増加することを見出した。糖尿病治療下高齢者の生活機能とHbA1c 値との関係については、特に生活機能喪失リスクが高い高齢者について報告がなされており、老人ホーム入所相当の地域在住糖尿病高齢者においてHbA1c 値が8%代の例が、7%代の例に比して2年間の生活機能は維持されており、米国老年学会が提唱する7%代の目標では低すぎるとの指摘もなされている（Yau CK, et al, J Am Geriatr Soc 60: 1215- 1221, 2012）。また75歳以上の地域在住糖尿病高齢者においてHbA1c 値が7%以下の例では転倒頻度が増加すること（Nelson JM, et al. J Am Geriatr Soc. 55: 2041-4. 2007）、また大腿骨警部骨折が多発すること（Puar TH, J Am Geriatr Soc 60: 1493- 1497, 2012）が報告されている。これら生活機能低下を来す従来の報告におけるHbA1c 閾値と比較すると、今回要支援・要介護認定率増加が認められたHbA1c 値6.0%未満はやや低閾値であるが、これは従来の報告と比較して、今回の対症例が初年度には自立して地域で生活を送れる65歳以上の比較的健常な例であったことが要因と考えられる。

今回の検討において、糖尿病治療下高齢者ではHbA1c<6.0%で要支援・要介護認定率が上昇することが明らかとなったが、要支援要介護認定例の主治医意見書の第一病名を用いて認定に至る原因疾患を、骨関節疾患、認知症、脳卒中、その他疾患に分類すると、HbA1c<6.0%でこれ以上の例と比較すると、認知症による要支援・要介護

認定率のみが有意に上昇しており、HbA1c<6.0%で要支援・要介護認定率の上昇が認められたのは認知症の発症が主因であると考えられた。高齢者糖尿病例における低血糖は認知症の発症リスク (Whitmer RA, JAMA. 301: 1565- 1572, 2009, Bruce DG, et al. Diabetologia 52: 1808- 1815, 2009) を高めることが報告されている。以上より、認知症による要支援要介護認定のうち相当数が、糖尿病治療例のうち HbA1c<6.0%に至る過治療に起因する可能性がある。

今後、インスリンを含む治療薬別の詳細な検討が必要と考えられる。

E. 健康被害情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Higashikawa T, Hamazaki Y, Iritani O, Morita T, Himeno T, Okuno T, Yano H, Watanabe K, Okuro M, Kanda T, Morimoto S, Blood pressure and disability-free survival among community-dwelling diabetic and non-diabetic elderly patients receiving antihypertensive treatment *Geriatrics & Gerontology International* in press, 2015
- 2) Takahashi T, Okuro M, Iwai K, Morimoto S A growing mass in the mediastinum: hiatus hernia. *J Exp Clin Med* 6(2):64-65, 2014.
- 3) Iritani O, Koizumi Y, Hamazaki Y, Yano H, Morita T, Himeno T, Okuno T, Okuro M, Iwai K and Morimoto S, Association between blood pressure and disability-free survival among community-dwelling elderly patients receiving antihypertensive treatment. *Hypertension Research* 37: 772-778, 2014.
- 4) Oguro M, Morimoto S Sleep apnea in the elderly *Curr Opin Psychiatry* 27(6):472-7, 2014.
- 5) 入谷 敦、森本茂人. 臨床各科 差分解説 加齢医学
認知症診療高齢者の急増日本医事新報 No.4698 : P60, 2014.
- 6) 大黒正志、森本茂人. 特集：サルコペニアとフレイルー臨床と研究の最前線ー4 .サルコペニア、フレイルにおけるビタミンDの意義 *Geriatric Medicine (老年医学)* 4月号 No.4702 : P57 2014.
- 7) 入谷 敦、森本茂人. 臨床各科 差分解説 内科：老年科 終末期医療と胃瘻 No.4702 : P57, 2014.
- 8) 松田幸久、竹本早知子、橋本玲子、玉井顕、神田享勉、石崎昌夫、三輪高喜、森本茂人、北村 修、川崎康弘. I 富山県氷見市のへき地居住者に対する認知症スクリーニング調査-. *金沢医科大学雑誌* 39(3):67-74, 2014.
- 9) 入谷 敦、森本茂人. 特集/高齢者のDECONDITIONING に対する早期リハビリテーション介入---急性期・回復期から生活期までの予防・対策と効果---
老化とdeconditioning, 認知症に対する対策 . *Monthly Book MEDICAL REHABILITATION(MB Med Reha)* No.174 : 17-25, 2014.
- 10) 入谷 敦、森田卓朗、森本茂人 特集：薬剤誘発性高血圧 漢方薬(甘草など) 血圧 21(12):1012-1016, 2014
- 11) 入谷 敦、森本茂人. 臨床薬理：高齢者の薬物動態の特徴を例をあげて説明

せよ。改訂 2 版カラーイラストで学ぶ
集中講義「薬理学」 渡邊康裕編集 176,
2015.

- 12) 入谷敦、森田卓朗、森本茂人 第 3 章
高齢者に多い疾患 9 救急 熱中症
すぐに使える 高齢者総合診療ノート
編著：大庭建三（大洗海岸コアクリニッ
ク院長）393-397,2014
- 13) 入谷 敦、森本茂人 Lecture 3 治療
前の予備知識 降圧薬の特徴を理解す
る！ 2 高齢者における ACE 阻害薬の
位置づけ
高齢者高血圧の治療と管理（JSH2014 改
訂をふまえて）P46-47,2014

2. 学会発表

- 1) 森本茂人 特別講演 地域在住高齢者の
生活機能維持への要因 第 4 回東北
Aging Science フォーラム 仙台
2014.12.6
- 2) 入谷 敦、森本茂人他、高齢者高血圧患
者に対するイルベサルタンの腎保護作用
の検討 第 37 回日本高血圧学会総会 横
浜 2014.10.18
- 3) 奥野太寿生、森本茂人他、地域在住高齢
者における要介護認定種別と生活習慣病
の関係 第 37 回日本高血圧学会総会 横
浜 2014.10.19
- 4) 中島久美絵、森本茂人他 高齢者高血圧
患者に対するイルベサルタン心腎連関に
及ぼす影響第 37 回日本高血圧学会総会
横浜 2014.10.19
- 5) 森本茂人 教育講演 1 . 高齢者の高血圧
の管理 第 56 回日本老年医学会学術集
会・総会 福岡 2014.6.12
- 6) 大黒正志、森本茂人他 高齢者脳出血症
例における入院時血圧値、糖尿病と急性
期肺炎発症との関係 第 56 回日本老年医
学会学術集会・総会 福岡 2014.6.12
- 7) 森田卓朗、森本茂人他 地域在住高齢者
における要支援要介護および死亡の縦断
研究（1）：地域在住高齢者における 4
年間の要支援要介護認定の原因疾患調査
第 56 回日本老年医学会学術集会・総会
福岡 2014.6.12
- 8) 岩井邦充、森本茂人他 動脈硬化過程平
滑筋細胞における核小体蛋白
nucleostemin の働き 第 56 回日本老年医
学会学術集会・総会 福岡 2014.6.12
- 9) 姫野太郎、森本茂人他 地域在住高齢者
における要支援要介護および死亡の縦断
研究(2)：地域在住高齢者における 4 年間
の死亡に關与する因子の解析 第 56 回日
本老年医学会学術集会・総会 福岡
2014.6.12
- 10) 矢野 浩、森本茂人他 地域在住高齢者
における要支援要介護および死亡の縦断
研究（3）：4 年間の骨関節疾患による要
支援要介護認定に關与する因子の解析
第 56 回日本老年医学会学術集会・総会
福岡 2014.6.12
- 11) 奥野太寿生、森本茂人他 地域在住高齢
者における要支援要介護および死亡の縦
断研究（4）：4 年間の認知症による要支
援要介護認定に關与する因子 第 56 回日
本老年医学会学術集会・総会 福岡
2014.6.12
- 12) 入谷 敦、森本茂人他 地域在住高齢者
の予後からみた適正血圧 第 56 回日本老
年医学会学術集会・総会 福岡
2014.6.12
- 13) 入谷 敦、森本茂人他 認知症治療戦略
～BPSD の改善を見据えて～ 第 56 回日本
老年医学会学術集会・総会 福岡
2014.6.12
- 14) 本多幸江、森本茂人他 急性期治療目的

で入院した高齢者への鎮静注射の実態
第 56 回日本老年医学会学術集会・総会
福岡 2014.6.12

- 15)大黒正志、森本茂人他、高齢者脳出血症
例における入院時血圧値と急性期肺炎発
症との関係 第 3 回臨床高血圧フォーラ
ム 広島 2014.5.25

H. 知的財産の出願・登録状況
なし