

と言って内服されている人もいます。しかし、わが国では医薬品ではなく食品として扱われています。

銀杏の葉エキスが認知症の治療に有効とするもの、無効とするもの、逆に有害とするものなど、一定の結論には至っていません。しかし、認知症の発症を予防したとする報告はありません。海外から輸入された、責任を持たれない薬品を服用することは常に危険が伴います。少なくとも認知症予防のために、銀杏の葉エキスを長期に服用することはお薦めしません。

**Q 5** 膝が痛くて歩けません。どうすればいいですか？

**A** 高齢者では、膝や腰の痛みのほかに、心臓や肺の病気で運動が制限される人は多くおられます。主治医の先生に、どの程度まで運動が可能か、必ず確認してから運動を始めてください。運動の種類は、歩行などの有酸素運動だけではなく、レジスタント運動（筋トレ）もあり、認知症予防の効果も認められています。太極拳などのバランス運動にも期待されています。長い距離を歩くことが難しい場合は、チェア体操などを含めた複合的な身体活動を行うと良いでしょう。

**Q 6** 一人暮らしですが、どのような生活を送るべきですか？

**A** 活動的なライフスタイルが認知症を予防すること、余暇活動や趣味などが活発で、前向きな人は認知症の発症が少ないことが知られています。「家に閉じこもって、昼間からテレビの前でウトウト」という生活はいけません。皆さんの娘さん三姉妹も言われているように、「何でもできることは自分でやっています」という活動的なライフスタイルが重要です。

まとめ

「わが国では認知症は増加の一途をたどっている」と冒頭で紹介しました。しかし最近、認知症は減少しているのではないかという研究が、アメリカ、欧州など医療先進国から報告されるようになりました。その原因として、教育環境が改善したことに加えて、動脈硬化リスクが減少したこと（生活習慣病の治療）、健康的なライフスタイルが普及したことが挙げられています。まさに高齢者への福音です。わが国は世界でも有数の医療先進国であり、今後は認知症が減少するかもしれません。少なくとも私は、認知症を

半減できるに信じています。皆さんの娘さん三姉妹のように、体も心もお元気で  
過していただくよう、生活習慣病の治療、脳を守る食習慣や運動を心がけてください。

参考文献

- 1 平均寿命と健康寿命をみる 厚生労働省ホームページ (2014年5月6日)  
[http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/dl/child-gyousei\\_03\\_02.pdf](http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/dl/child-gyousei_03_02.pdf)
- 2 朝田 隆 都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害率への対応  
厚生労働省健康ホームページ (2014年5月16日)  
<http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NID000.do?resrchNum=201218011A>
- 3 軽度認知障害 mild cognitive impairment (MCI) の診断 認知症予防診療ガイドライン2010  
日本神経学会編 認知症予防診療ガイドライン「作業合同委員会編 医学雑誌 193-194
- 4 Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, et al. Dominantly Inherited Alzheimer Network. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 367:795-804, 2012
- 5 山口隆哉 認知症予防—脳神経外科 集の巻 徳文閣社出版 2014
- 6 健康増進の推進策 政府健康戦略の柱へ 健康長寿政策サミット2013 日本神経学会会報 神戸 245-261
- 7 認知症予防の推進策 東野直二 編 国立健康医療推進センター 編集 医学的ジャーナル 2014
- 8 Zajacova A. Shape of the BMI-mortality association by cause of death using generalized additive models/NHIS 1986-2002. Population Studies Center Research Report 08-639. University of Michigan, Institute for Social Research, June, 2008
- 9 Sofi FL, Valacchi D, Bacci D, et al. Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med.* 269:107-117, 2011.
- 10 Suzuki TI, Shinada H, Mahizako H, et al. A randomized controlled trial of multicomponent exercise in older adults with mild cognitive impairment. *PLoS One.* 8(4):e61483, 2013

図3 J-P クッション上での足踏みの効果 (本文86ページ)

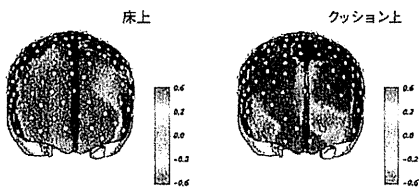


図4 高反発カクッションングリップの着用効果 (本文90ページ)

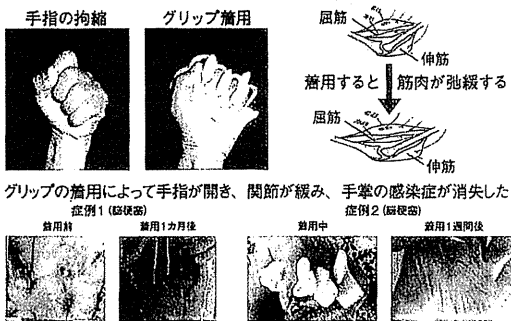


図6 脳血流変化 (NIRS) (本文92ページ)

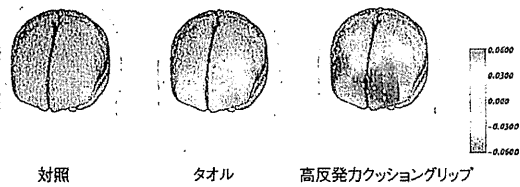
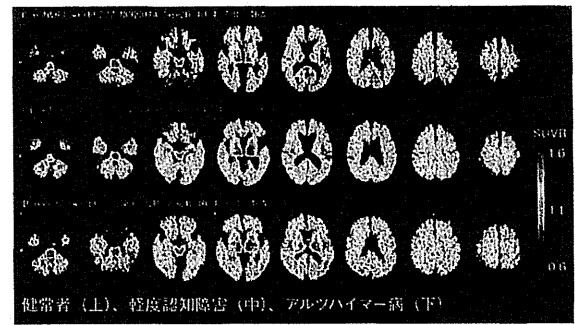


図5 アミロイドPET (本文28ページ)

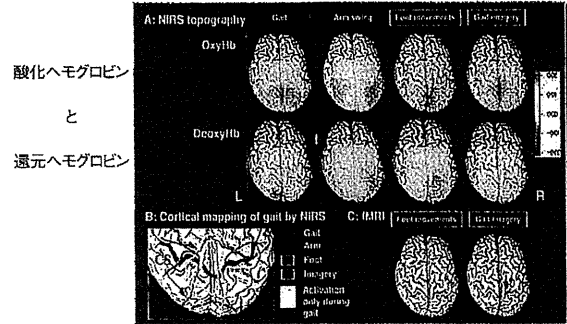


(原図) 国立長寿医療研究センター 伊藤 賢吾

図2 歩行と足の運動野 (本文55ページ)

歩くと左右の足の運動野が動く

近赤外線スペクトロスコピートポグラフィー研究



Miyai I, et al. NeuroImage 2001;14:1186-92.

Visual  
Visual

● 糖尿病臨床のすべて ●

# 糖尿病性 神経障害 基礎から臨床のすべて

編集主幹◎**荒木栄一** 熊本大学

専門編集◎**中村二郎** 愛知医科大学

中山書店

# 認知障害



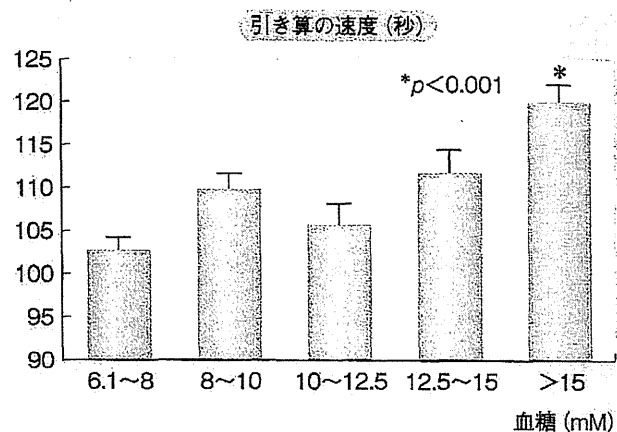
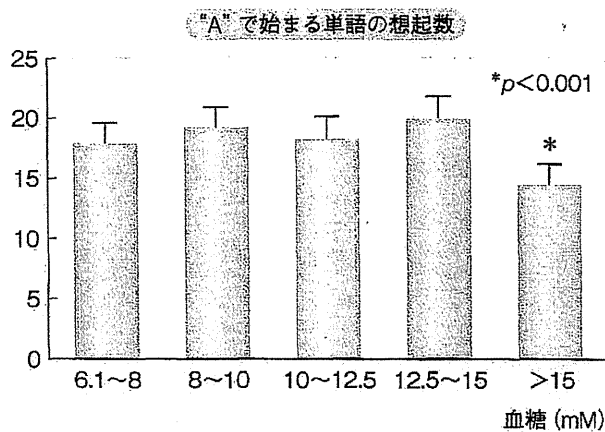
- ▶ 糖尿病では認知症（Alzheimer 型認知症および血管性認知症）の合併が多い。
- ▶ 糖尿病で認知症をきたす機序として、低血糖、高血糖、インスリン抵抗性、脳血管病変が重要である。
- ▶ 高血糖を適正に管理することで、認知障害の少なくとも一部は改善しうる。
- ▶ 認知症合併例では、処方方をシンプルにする、実現性・安全性の高い治療を考慮する。
- ▶ 壮年期から認知症予防を見すえた糖尿病管理が必要である。



認知障害と認知症 ▶ 加齢のみならず、薬剤、低血糖、慢性高血糖などでも認知機能は低下する。一方、認知症は「脳の器質的障害によって、いったん発達した知的機能が持続的に障害され、社会生活に支障をきたすようになった状態」と定義される。つまり、認知障害により生活機能に障害がみられる状態を認知症という。

## ● 糖尿病における認知症と認知障害

- ◎ 糖尿病の認知症のリスクは、非糖尿病と比べて約 1.5～3 倍である（COLUMN 参照）。
- ◎ 認知症疾患のない糖尿病でも、脳機能は少し低下している。記憶、注意、前頭葉機能低下が多い<sup>1,2)</sup>。
- ◎ 2 型糖尿病では血糖値が 270 mg/dL を超えると、認知機能（語想起や注意計算力）が可逆性に低下する<sup>(◎)<sup>1,2)</sup></sup>。糖尿病、早期 Alzheimer 型認知症（AD）で MMSE（Mini-Mental State Examination）の成績を比較すると、糖尿病群では注意力の指標である“引き算”で失点が多いの



### ◎ 2 型糖尿病における血糖と認知機能

(Cox DJ, et al. Relationships between hyperglycemia and cognitive performance among adults with type 1 and type 2 diabetes. Diabetes Care 2005; 28: 71-7 より)

## 糖尿病と認知症との古くて新しい関係

わが国では高齢者の糖尿病が増加している。2007（平成19）年の国民健康・栄養調査によると、「糖尿病が強く疑われる人」「糖尿病の可能性を否定できない人」の割合は、高齢者の1/3に及ぶ。加齢とともに代謝機能が衰え、食事や運動における生活習慣の変化は栄養の過剰状態をきたし、肥満の原因となる。腹囲の増大はインスリン抵抗性を基盤として、メタボリックシンドロームや2型糖尿病の発症を増加させる。

一方、加齢とともに認知症も増加する。わが国の65歳以上人口における認知症の有病率は7～12%と報告される。2010年での総患者数は250万人、すでに300万人を超えているとの推計もある。つまり、糖尿病と認知症は高齢者の“common disease”である。膵β細胞と神経細胞はともにインスリン感受性を示し生物学的にも

共通点が多い。しかし、2型糖尿病と認知症の合併については長く不明であった。1990年代後半から、糖尿病と認知症の関連について多くの疫学調査の結果が公表され、糖尿病は血管性認知症のみならず、Alzheimer型認知症のリスクでもあることが明らかになった<sup>1,2)</sup>。今日、認知症は糖尿病の8番目の合併症に位置づけられる。

糖尿病と認知症が合併すると、血糖はしばしば乱高下し、繰り返し療養指導をしても治療効果が上がらないなどさまざまな問題が発生する。内服管理が難しくなることは一般の認知症と共通であるが、糖尿病ではこれを放置すると急性の代謝失調、すなわち、高度の高血糖や低血糖が生じるため、主治医は大変なストレスを抱えることとなる。高齢者糖尿病では、認知症の早期発見・治療が重要である。

に対し、AD群では短期記憶、時間見当識（日付）が低下する<sup>(3)</sup>。糖尿病とAD合併群では、両者の低下を併せ持つ認知障害がみられる。つまり、高齢者糖尿病で早期ADを鑑別するためには、短期記憶、時間見当識に留意すべきである。

### ● 高齢者糖尿病における早期認知症の気づき

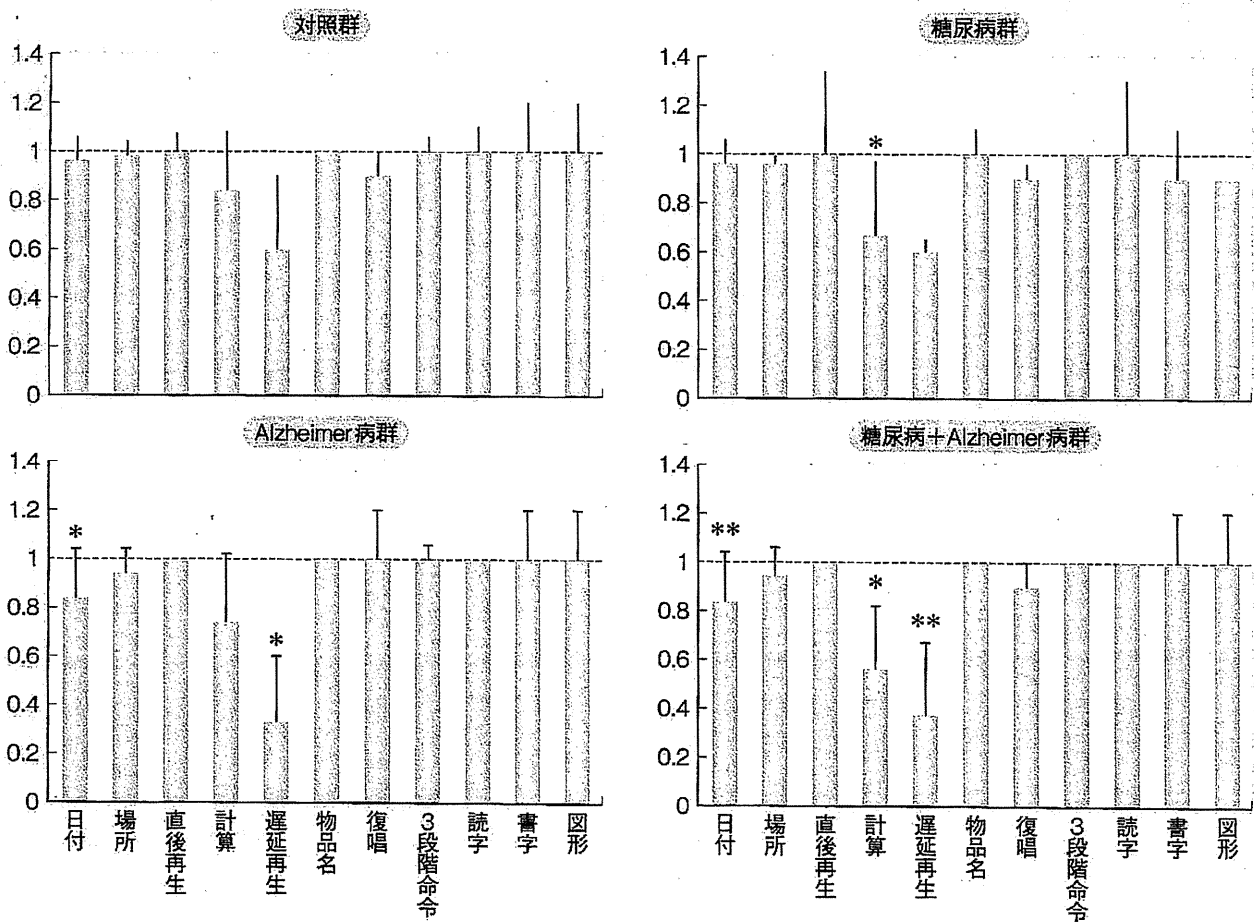
- 糖尿病外来は多忙で、MMSEなどの認知機能検査を行うことは難しい。そこで医療スタッフの啓発を行いたい。受付スタッフでも、「予約日を間違える」「小銭を使えない」「履き物を間違える」など認知症に気づく機会は多く、チーム医療で認知症の早期発見を心がける。
- 外来で可能な簡便な問診を準備する。「最近、気になるニュースは？」との問診は診断の手がかりとなる<sup>4)</sup>。認知症では「最近は新聞を読んでいる」「眼鏡をなくした」といった“取りつくりの反応”が観察されることが多い。1分程度でできる簡易認知機能検査も有用である。

### ● 糖尿病における認知症の発症機序

- 糖尿病における認知症の発症機序では、遺伝的素因、薬剤、他の生活習慣病などの影響に加え、慢性高血糖・低血糖などの代謝異常、血管障害が促進因子として、血管性認知症（VaD）やADの病理を加速すると考えられる<sup>(5)</sup><sup>1,2)</sup>。

### MEMO

ベッドサイドでも可能な脳機能評価として、改訂長谷川式簡易知能評価スケール（HDS-R）やMMSEが普及している。両者には共通の下位項目も多い。総合点から認知症の有無を考えるのではなく、下位項目のパターンを診ることが大切である。



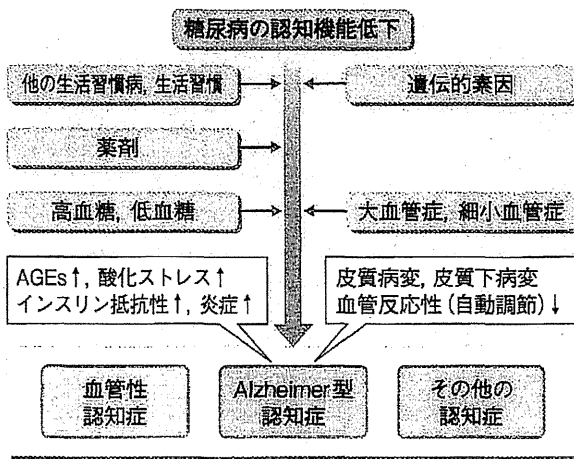
② MMSE 下位項目の比較

\* $p < 0.01$  vs 対照群, \*\* $p < 0.01$  vs 糖尿病群  
(Sakurai T, et al. J Am Geriatr Soc 2007<sup>3)</sup>より)

- インスリン抵抗性は、AD の根幹にかかわる可能性が想定される。久山町研究では、糖負荷後 2 時間血糖高値、空腹時インスリン高値、HOMA-R 高値は、老人斑と有意な関連を示した<sup>5)</sup>。つまり、高インスリン血症はアミロイド代謝に関連する。
- インスリン抵抗性を改善すると脳機能は改善するのであろうか。実際、ピオグリタゾン投与により、認知機能が改善したとの報告がある<sup>1,2)</sup>。しかし、チアゾリジンの AD 治療に対する長期効果ははまだ明らかではない<sup>6)</sup>。
- 2 型糖尿病で重症低血糖は認知症リスクである (㊦)。高血糖は HbA1c が 1% 増加するごとに、軽度認知障害と認知症のリスクが約 1.5 倍高まる。また、血糖の変動幅が大きいほど認知機能は低下する<sup>1,2)</sup>。

● 糖尿病における脳血管障害と血管性認知症

- 糖尿病の脳血管障害では、中・小梗塞および多発性梗塞が多く、死因とならない梗塞や無症候性病変が多い<sup>2)</sup>。糖尿病の脳卒中発症に対する相

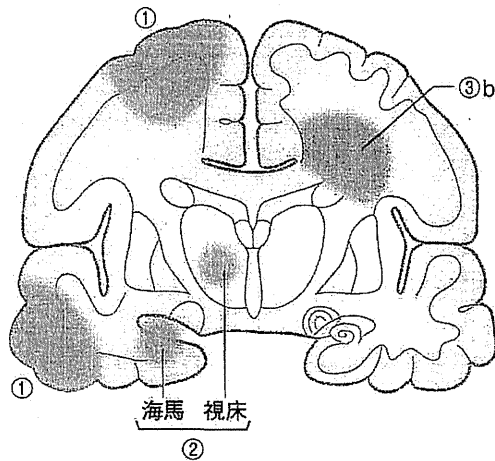


④ 2型糖尿病における低血糖と認知症

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	471	1.94 (1.42~2.64)

(Whitmer RA, et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. JAMA 2009; 301:1565-72 より)

⑤ 糖尿病における認知症の発症機構



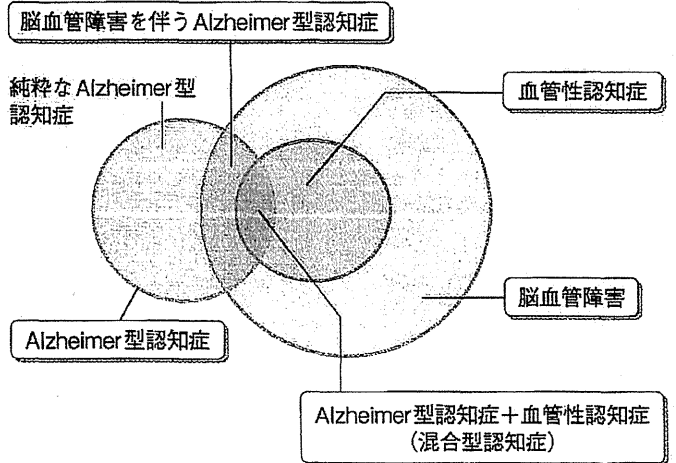
- ① 多発梗塞型(多発梗塞性認知症)  
皮質, 皮質下領域の大・中梗塞の多発
- ② 限局梗塞型  
視床, 海馬, 角回などの単発梗塞による
- ③ 小血管障害型(皮質下性)  
a. 多発小梗塞型  
b. Binswanger型
- ④ その他

A. Alzheimer型認知症と脳血管障害はさまざまな程度で混在する

Alzheimer病の病理変化

脳血管障害(脳梗塞や循環障害)

B. 脳血管障害を伴うAlzheimer型認知症の考え方



⑥ 血管性認知症の分類

⑦ 糖尿病における脳血管病変・認知症

対リスクは2~3倍で, 脳梗塞の再発率も高い. 糖尿病の脳梗塞予防には血圧管理が重要で, ピオグリタゾンの効果も示されている<sup>7)</sup>.

● VaDでは大血管病変と皮質下病変を分けて考える(⑧). 高齢者では脳の動脈硬化が進むため, 小梗塞巣や虚血性変化がADでも出現する. 逆に, VaDでも加齢とともに高頻度にβアミロイド沈着がみられ老人斑が出現してくる. つまり高齢者糖尿病では, 純粋なADやVaDはむしろ少数で, 両病変がさまざまな割合で混在していることが多い(⑨).



④ 糖尿病と認知症の合併例で考慮すべきこと

糖尿病の状態	罹病期間、インスリン分泌・感受性、糖尿病性血管障害、余命 個別の血糖管理目標（低血糖を避ける、高血糖をどこまで許容するか、日内変動） 高血圧、脂質異常、他疾患の合併（心疾患、骨・関節疾患、悪性新生物など）
認知症の評価	早期発見、原疾患の診断（病型、脳血管障害の有無）、認知機能（HDS-R、MMSE） うつ状態（GDS15 など）、行動心理症状、生活機能（基本的・手段的 ADL） 身体合併症（転倒、誤嚥など）、栄養状態（筋力）
社会・経済的状況	キーパーソン、住居・経済状況
処方をもシンプルにする	薬剤を必要最小限とする、内服回数を減らす、一包化 実現性・安全性の高い治療法の選択（経口糖尿病薬 and/or インスリン療法） 介護者の都合も考慮、服薬確認
病診連携、看護・介護とのネットワーク	食事の確認、運動の励行、シックデイ対策 介護保険の利用（非薬物療法、介護者負担の軽減）、短期入院療養

HDS-R：改訂長谷川式簡易知能評価スケール、MMSE：Mini-Mental State Examination、GDS15：Geriatric Depression Scale 15



ラクナ梗塞 ▶ 直径が 1.5 cm 以下の小梗塞で、大脳基底核、視床、内包などの穿通枝領域に生じる。ラクナ梗塞は近年減少しており、アテローム血栓性、心原性血栓性が増加している。いずれの病型でも高血圧が最も大きなリスクファクターであり、糖尿病、脂質異常がこれに次ぐ。

大脳白質病変（WMLs）▶ MRI で T2 強調画像高信号、T1 強調画像等信号領域としてとらえられる。WMLs は脳卒中発症の危険因子である。病理は、ミエリン菲薄化（脱髄）、血管周囲腔拡大、虚血、グリオシスなどが混在した病態である。WMLs の多くは虚血性循環障害であり、病巣は穿通枝動脈のより遠位部と考えられる。

● 皮質下病変として、ラクナ梗塞と大脳白質病変はともに認知障害の原因となる。糖尿病のラクナ梗塞に対する相対リスクは 1.3~2.3 倍である<sup>2)</sup>。ラクナ梗塞に対するアスピリンの作用は明確でないが、シロスタゾールの効果が示されている<sup>8)</sup>。大脳白質病変の危険因子として年齢、高血圧が知られているが、糖尿病との関連については、一定の結論に至っていない。

● 高齢者糖尿病における認知症の治療

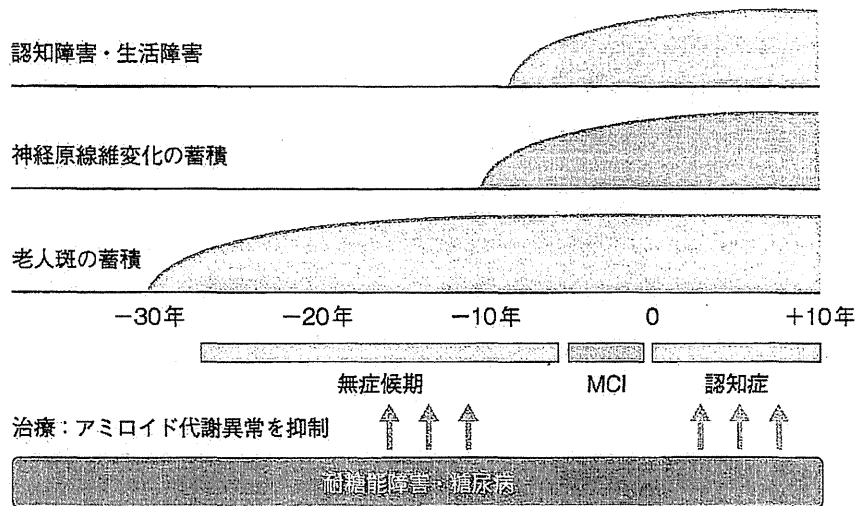
● 糖尿病に合併した認知症の治療では、糖尿病の管理と認知症の治療を行う。認知症治療では、症状に見合った薬物を選択する。また、非薬物療法（リハビリテーション）、より良い介護環境、適切な介護・ケアなどを組み合わせたバランスの良い治療を行う。

● 糖尿病の管理では考慮すべき課題が多い（④）。血糖管理目標値に関しては、低血糖は認知症のリスクであり可及的に避ける。高血糖をどこまで許容するかについては議論が多い。認知症を合併した糖尿病では、認知症疾患と高血糖による代謝性脳症が重複して脳機能を低下させている。糖尿病による代謝性脳症の閾値が 270 mg/dL であることは一つの目標値になると考えられる。

● 最近、高齢者糖尿病の認知機能を維持するために、血圧管理や脂質異常（HDL コレステロール、中性脂肪）が重要であることが示された<sup>9)</sup>。

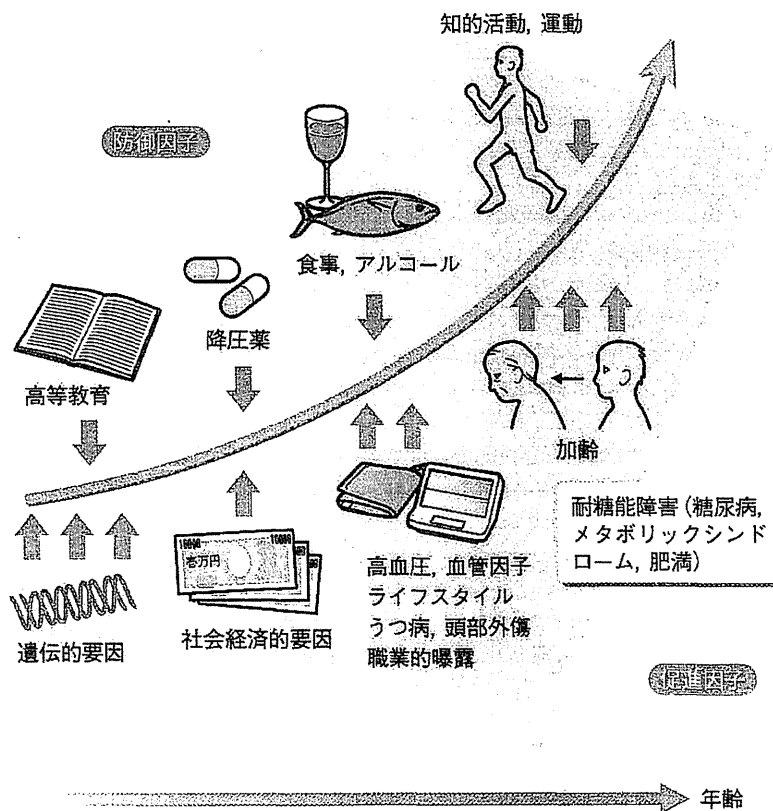
● 薬物療法は“処方をもシンプルにする”工夫が必要である。インスリン療法は一般に認知症患者では難しい。しかし個別の症例に応じて、医療・社会資源を活用し、実現性・安全性の高い薬物療法を勧告する。

● 高齢者糖尿病では高齢者に特有な症候にも注意する。糖尿病と認知症はともに転倒のリスクである。糖尿病と認知症の合併例では転倒リスクの評価を行う。介護者負担感への配慮も必要である。



⑧ Alzheimer 病の進展過程（仮説）

MCI：軽度認知障害



⑨ Alzheimer 型認知症の促進因子と防御因子

(アルツハイマー病研究会、スライドキットより改変)

### ● 認知症の予防

● AD はいつから始まるのであろうか。最近の脳画像検査の進歩により、 $\beta$ アミロイドは AD の発症の数十年前から沈着が始まることが明らかになってきた (⑧)<sup>1,2)</sup>。AD は 70 歳以降に発症することが多いが、50 歳代から病理変化が生じていることになる。50~70 歳は、わが国でも

腹部肥満が進行し、耐糖能障害や糖尿病が増える世代である。すなわち、高齢者糖尿病では高インスリン血症を背景として、ADの発症が増えていることが想定される。

- AD発症リスクには遺伝子の関与が大きいですが、30~40%は環境要因に依存するという。認知症の危険因子としての糖尿病のインパクトは見逃せない<sup>(9)</sup><sup>1,2)</sup>。インスリン感受性改善薬としてのチアゾリジン、低血糖の危険性や血糖変動を抑制するインクレチン関連薬をより早期から使用することは、認知症予防にも合目的であろう。
- 運動療法は糖尿病と認知症の治療に共通する。また、認知症の予防にもバランスの良い食事が重要である。つまり、適正な糖尿病治療は認知症予防にもつながる可能性がある。

(櫻井 孝)

#### ◎文献

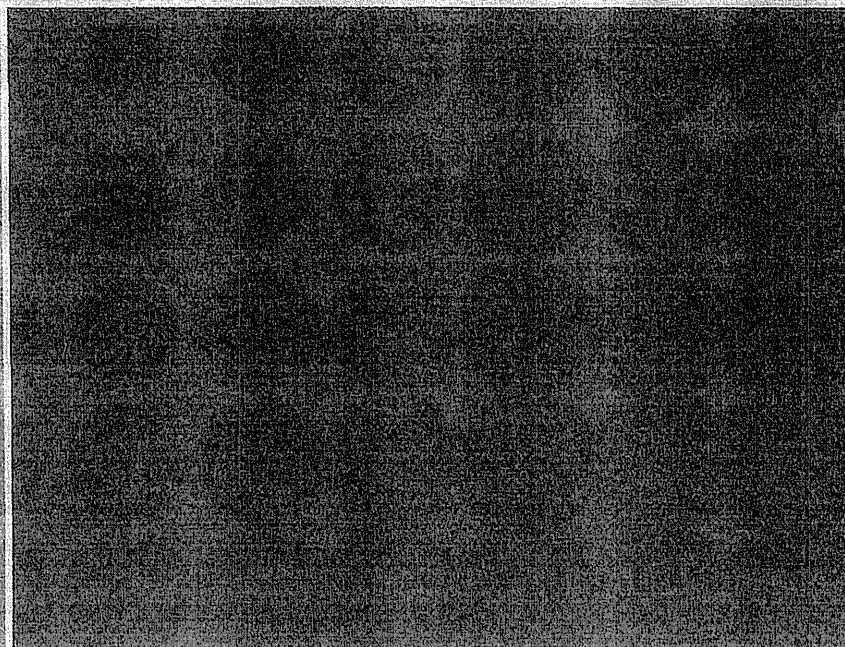
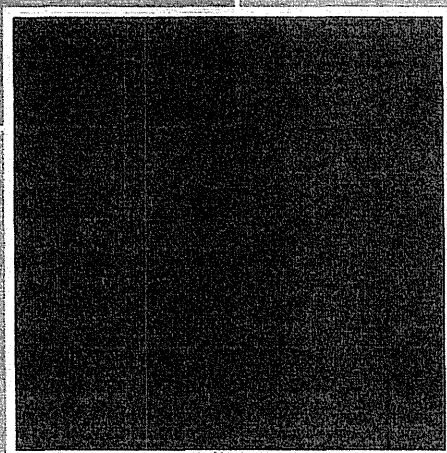
- 1) 櫻井 孝. 糖尿病と認知障害. 月刊糖尿病 2011; 3: 114-23.
- 2) 櫻井 孝. 認知症を伴う高齢者糖尿病の管理. 月刊糖尿病 2011; 3: 103-14.
- 3) Sakurai T, et al. Differential mini-mental state examination profiles of older people with diabetes mellitus with early Alzheimer's disease. J Am Geriatr Soc 2007; 55: 955-6.
- 4) 中川正法ほか. 認知症の診断, 治療, ケア—専門医と開業医との連携ネットワーク. 日本内科学会雑誌 2011; 100: 2214-39.
- 5) Matsuzaki T, et al. Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer disease: the Hisayama study. Neurology 2010; 75: 764-70.
- 6) Sakurai T. Targets of the peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  agonist trials for the prevention of Alzheimer disease. Arch Neurol 2011; 68: 542-3.
- 7) 篠原幸人ほか編. 脳卒中治療ガイドライン 2009. 協和企画; 2009.
- 8) Shinohara Y, et al. Antiplatelet cilostazol is beneficial in diabetic and/or hypertensive ischemic stroke patients. Subgroup analysis of the cilostazol stroke prevention study. Cerebrovasc Dis 2008; 26: 63-70.
- 9) Umegaki H, et al; Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial Study Group. Risk factors associated with cognitive decline in the elderly with type 2 diabetes: pooled logistic analysis of a 6-year observation in the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial. Geriatr Gerontol Int 2012; 12 Suppl 1: 110-6.

症例から学ぶ

# 高齢者の安全な薬物療法

監修：秋下 雅弘(東京大学大学院医学系研究科加齢医学講座准教授)

葛谷 雅文(名古屋大学大学院医学系研究科地域在宅医療学・老年科学講座教授)



# 17 ジスチグミンによる コリン作動性クリーゼを来した 高齢者症例

ジスチグミンは、神経因性膀胱などの低緊張性膀胱による排尿障害によく用いられる。ジスチグミンは可逆的・持続的にコリンエステラーゼを阻害するため、下痢、腹痛、発汗、唾液分泌過多、縮瞳、徐脈などを来すことがある。症状が急激に増悪し、呼吸困難を伴う危険な状態になることもある(コリン作動性クリーゼ)。高齢者では腎機能が潜在性に低下していることが多く、投与開始直後よりコリン作動性クリーゼの初期症状の発現に注意し、早期発見することが重要である。

## 症例提示 71歳/女性

**主訴：**下腹部不快感，眩暈，労作時呼吸困難，浮腫。

**既往歴：**幼少時に肋膜炎，腹膜炎，結核。30年前より糖尿病。

**家族歴：**父は脳梗塞で死亡(72歳)，母は腎不全で死亡(49歳)，弟は動脈硬化，妹は横行結腸がん。

**現病歴：**X年4月に神経因性膀胱による腎盂腎炎にて入院。このとき起立性低血圧，糖尿病性神経障害を指摘されている。X年7月頃より下腹部不快感，眩暈，息切れ，浮腫などの症状が出現し，増悪するため精査加療目的で入院となった。

## 症例の経過

**入院時身体所見：**意識清明，身長144 cm，体重38.5 kg，血圧124/84 mmHg，脈拍100/分，体温36.5℃，SpO<sub>2</sub>はroom airで92%，眼瞼結膜の軽度貧血，両下肺野でcoarse crackle，両下肢の浮腫を認めた。

**胸部X線：**CTR 60%，CPAは鈍。

**血液・尿検査(入院時)：**WBC 12,800/ $\mu$ L (Neut 84.8%，Eos 0.5%，Ly 10.4%，Mo 4.2%)，RBC 389 $\times 10^4$ / $\mu$ L，Hb 11.0g/dL，Plt 23.4 $\times 10^4$ / $\mu$ L，CRP 8.4 mg/dL，TP 7.8 g/dL，Alb 2.4 g/dL，GOT 14 IU/L，

GPT 9 IU/L, LDH 212 IU/L, T-Bil 0.6 mg/dL,  $\gamma$ -GTP 36 IU/L, ChE 187 IU/L, BUN 18 mg/dL, Cr 0.91 mg/dL, Na 138 mEq/L, K 3.0 mEq/L, Cl 92 mEq/L, TC 188 mg/dL, HDL-C 57 mg/dL, TG 118 mg/dL, Glu 380 mg/dL, HbA1c(NGSP 値) 13.1%.

尿比重 1.015, pH 6.0, 蛋白 2+, 糖 4+, 潜血 2+, 白血球定性 3+, 赤血球 1~4 個/HPF, 白血球 >100 個/HPF, 細菌 2+.

入院後精査により, 尿路感染症, 両側胸水, 右後頭葉亜急性脳梗塞が診断された.

糖尿病に伴う神経因性膀胱により尿閉となっており, 尿道留置カテーテルを留置した. しかし尿路感染症を繰り返したため, 感染の原因となる尿道留置カテーテルを抜去するために, ジスチグミン 5 mg, ウラピジル 3 mg を投与した. 内服開始 3 日後より水様性下痢, 腹痛, 嘔気が生じた. その後, 下痢の回数が増加したが, 発熱, 採血データ上炎症所見は認めなかった. また徐脈(60/分程度)を認めた. 内服開始 6 日後には, 乏尿, 血圧低下, せん妄, 傾眠傾向となり, pin point pupil を認めた. 血清コリンエステラーゼは 10 IU/L に低下した.

ジスチグミン内服開始後, 下痢, 徐脈, 血圧低下, 縮瞳, 血清コリンエステラーゼ低下を急速に來したことから, コリン作動性クラーゼと考えた. 血清クレアチニンも 1.6 mg/dL から 4.6 mg/dL まで上昇した. 呼吸状態は SpO<sub>2</sub> 90% 台後半で維持されていた.

腹部エコーにて下大静脈径は保たれており, 循環血漿量の低下による乏尿, 腎機能低下は明確ではなく, 腎後性の要素も否定的であり, コリン作動性クラーゼによる血圧低下に伴う腎血流低下が, 腎機能障害の原因と考えられた. ジスチグミン投与 8 日後に中止し, 瞳孔径を指標にアトロピンを投与したところ, 臨床症状, データは改善した(図 1).

## 解説

ジスチグミンは可逆的, 持続的にコリンエステラーゼを阻害するため, 重症筋無力症や手術後および神経因性膀胱などの低緊張性膀胱による排尿障害に用いられる. ジスチグミンによりコリンエステラーゼが強く阻害されると, 症状が急激に増悪し呼吸困難を伴う危険な状態

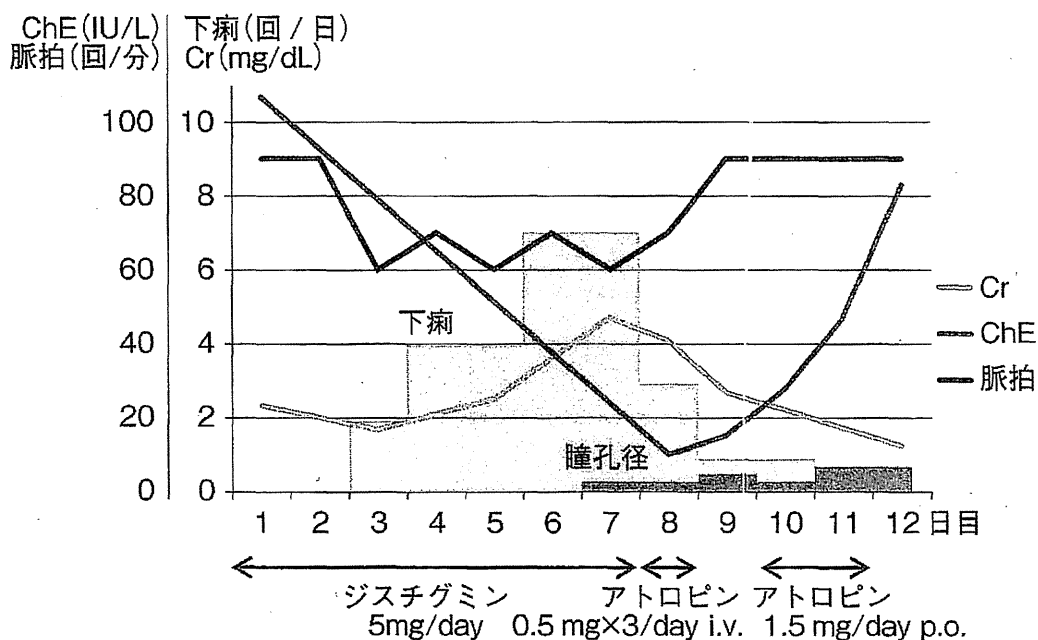


図1 ジスチグミン内服開始後の経過

になることがあり、これをコリン作動性クリーゼという。

初期には下痢、腹痛、発汗、唾液分泌過多、縮瞳、徐脈、呼吸困難、血清コリンエステラーゼの低下などが認められ、直ちに投与を中止する。軽症では胃洗浄や下剤投与を行い、アトロピン皮下注射後、経口投与する。縮瞳、線維束攣縮、意識障害、呼吸不全、痙攣のうち症状が1つでも認められる場合は中等症、重症となり、必要に応じて酸素投与、気管挿管、人工呼吸管理などの集中治療管理を行い、アトロピンの持続静注を行う。本症例では縮瞳、せん妄、傾眠傾向を認めたため中等症と考えられ、ジスチグミンを中止し、アトロピン静注を施行した。

ジスチグミンによるコリン作動性クリーゼについてはこれまで多くの報告がある<sup>1,2)</sup>。販売を行う鳥居薬品からも重大な副作用として情報提供されている<sup>2)</sup>。2006年4月～2012年3月に報告された131症例についてまとめた(図2, 3)。70歳以上の発症が圧倒的に多く、高齢者で高頻度である。またジスチグミン投与開始からコリン作動性クリーゼ発現までの期間は、症例131例中、2週間以内が43例と最も多かった。長期投与例にも発症がみられ注意を要する。つまり、高齢者の排尿障害にジスチグミン(5mg/日)を投与する場合、投与2週間以内に下痢、腹痛、発汗、唾液分泌過多、縮瞳、徐脈などが生じないか慎

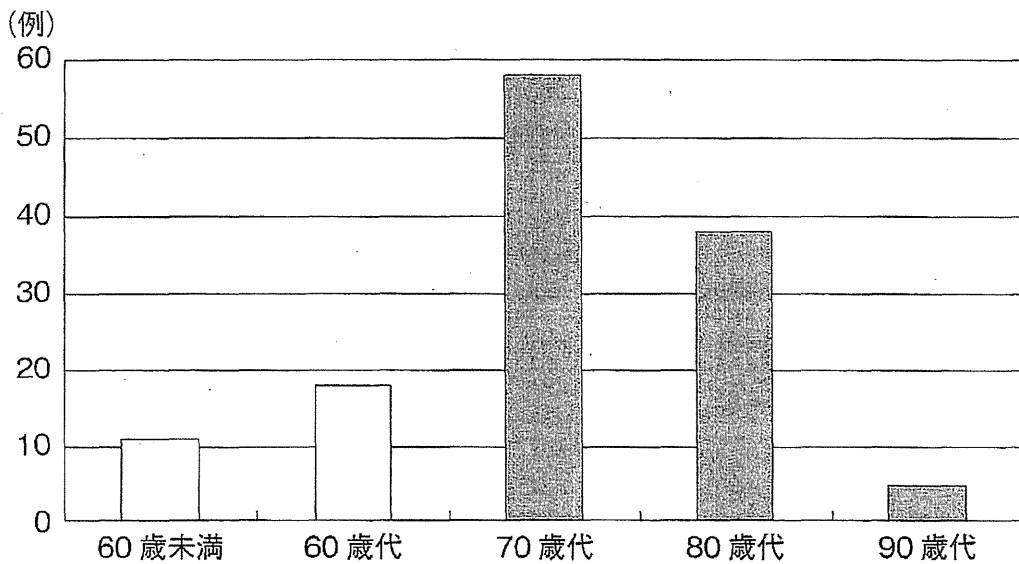


図2 コリン作動性クリーゼの年齢階層別発症  
2006年4月～2012年3月に報告された131症例(文献2より改変)

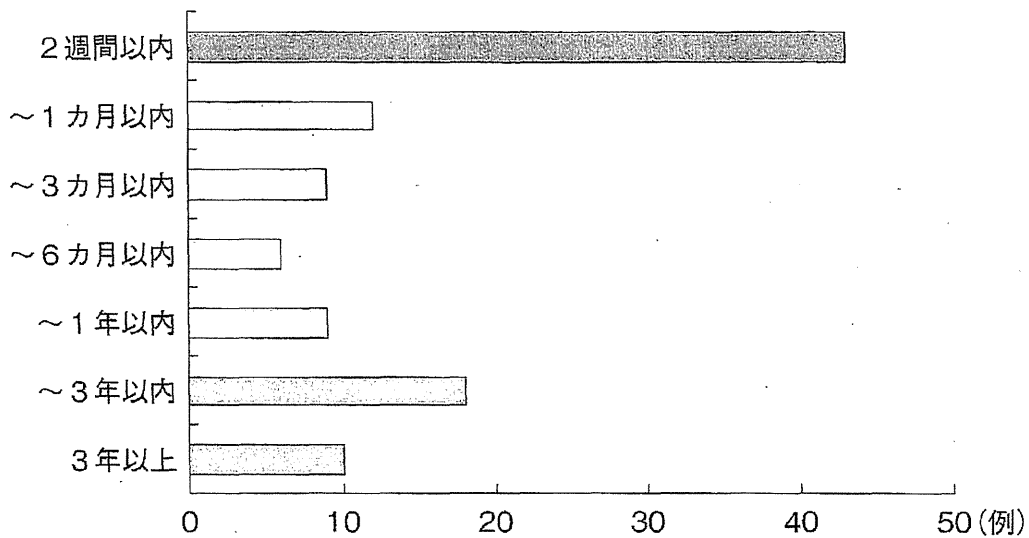


図3 ジスチグミン投与開始から発現までの期間  
2006年4月～2012年3月に報告された131症例(文献2より改変)

重なるフォローが必要となる。本症例では71歳と高齢で、下痢発現は投与後3日(ジスチグミンの投与量は5mg/日)であり、背景に慢性腎障害があった(投与開始時にはCr 2.3 mg/dL, eGFR 20 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>)。ジスチグミンの主な排泄部位は腎であることから、腎機能低下により、ジスチグミンの排泄が遅延し、コリン作動性クリーゼが発現した可能性が考えられた。



コリン作動性クリーゼにより腎機能低下を来した例は2008年3月までに2例であり少ない。本症例でコリン作動性クリーゼ発現後もさらなる腎機能低下を認めた理由として、コリン作動性クリーゼによる血圧低下による腎血流低下が一因と考えられた。

ジスチグミンによるコリン作動性クリーゼを来した高齢者の1例を提示した。高齢者では、腎機能が低下していることが多く、投与開始直後よりコリン作動性クリーゼの初期症状の発現に注意し、早期発見することが重要であると考えられた。

### 高齢者における安全なジスチグミン使用のポイント②

- ジスチグミンはコリンエステラーゼを阻害するため、下痢、腹痛、発汗、唾液分泌過多、縮腫、徐脈、呼吸困難などのコリン作動性クリーゼを来すことがある。
- コリン作動性クリーゼは高齢者に多く、投与後2週間以内に発症することが多い。
- ジスチグミン(5mg/日)の処方では、コリン作動性クリーゼの発現に厳重に注意する。

(櫻井 孝 中田由香子 安田 尚史 岸上 景子  
矢谷 宏文 原 賢太 永田 正男 横野 浩一)

### 文 献

- 1) 塚原大輔：臭化ジスチグミン投与中にコリン作動性クリーゼを発症した症例. Geriat Med 48：1109-1111, 2010.
- 2) 鳥居薬品社内資料(ウブレチド®錠 5mg ご使用時の注意事項 2012年度版 [http://www.torii.co.jp/iyakuDB/data/tekisei/tk\\_ubr1204.pdf](http://www.torii.co.jp/iyakuDB/data/tekisei/tk_ubr1204.pdf) アクセス日：2013年3月).

日本医師会雑誌 第142巻・特別号(1)  
THE JOURNAL OF THE JAPAN MEDICAL ASSOCIATION

# 高血圧診療 のすべて

監修 島田 和幸  
磯部 光章

編集 刈尾 七臣  
斎藤 能彦  
長谷部直幸  
弓倉 整

120 mmHg ♥



日本医師会  
<http://www.med.or.jp/>

# 認知機能と脳萎縮

Cognitive function and cerebral atrophy

櫻井 孝  
Takashi Sakurai

高血圧は脳血管障害のリスクであり、認知機能を低下させる。中年期高血圧は認知障害や認知症の発症を増加させる。今後の臨床課題は、どのように降圧治療を行うと認知症の発症・進行を抑制できるかについて、具体的な目標値を提示することである。一方、高血圧に伴う認知障害、脳循環障害については不明な点が残る。

本項では、高血圧における認知機能障害の実際、またその原因となる脳小血管病(cerebral small vessel disease ; cerebral SVD)、脳萎縮に関する知見をまとめる。

## 降圧治療により認知障害は一部改善する

これまでの報告を概観すると、高血圧では認知機能が低下する<sup>1)</sup>。脳血管障害を有さない高血圧患者では、注意、精神運動速度、聴覚性言語理解が低下し、脳血流も全般性に低下している。Efimovaらの報告によると、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬・利尿薬による治療によって脳血流は約10%増加し、認知機能障害も一部改善したという(図1)<sup>2)</sup>。その機序として、脳小血管のリモデリング、脳血流自動調節を介した脳循環の改善を指摘している。

85歳以上の高齢者では、血圧と認知機能の間にJ曲線現象が認められること、血圧日内変動や長期にわたる変動が認知機能障害に関与することなどが報告されている<sup>1)</sup>。

## 脳小血管病(cerebral SVD)

頭部MRI検査で評価される小血管病変は、無症候性梗塞、白質病変、微小脳出血(microbleeds ; MBs)からなる。神経細胞の虚

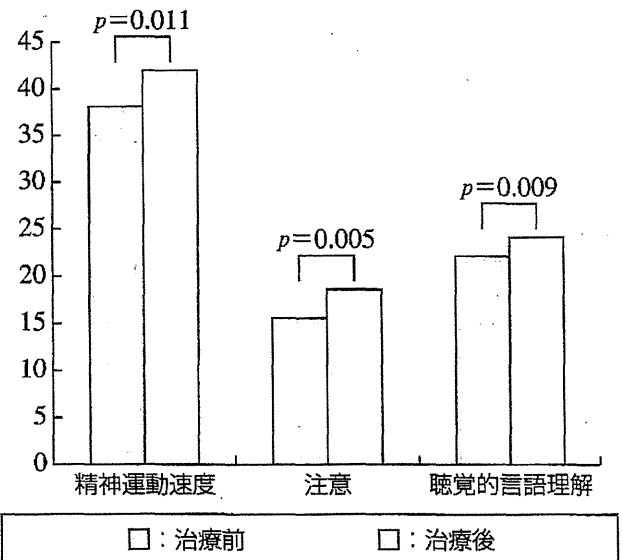


図1 降圧治療による認知機能の改善

(Efimova IY, et al : *Hypertens Res* 2008 ; 31 : 673-678より改変)

血に対する脆弱性を説明する機序として、グルタミン酸毒性、酸化ストレス、アポトーシスが主たるものである。一方、白質には神経細胞は存在せず、神経軸索、髄鞘、アストロサイトが主要な構成成分である。脳白質に発症するラクナ梗塞の成因は、高血圧などによる細動脈硬化、それに伴う閉塞が主因であり、白質病変は梗塞に至らない不完全な虚血状態と考えられる。小血管病変は認知機能低下、特に前頭葉機能と密接に関連する。また、歩行障害、排尿障害、うつ、意欲低下の原因ともなる。いずれの小血管病変も高血圧がリスク因子である。

白質病変の確立されたリスク因子は加齢と高血圧である。降圧治療により白質病変のリスクは軽減される。広範な大脳皮質下病変を呈するBinswanger病では夜間血圧が低下する。また、自由行動下の収縮期血圧(systolic blood

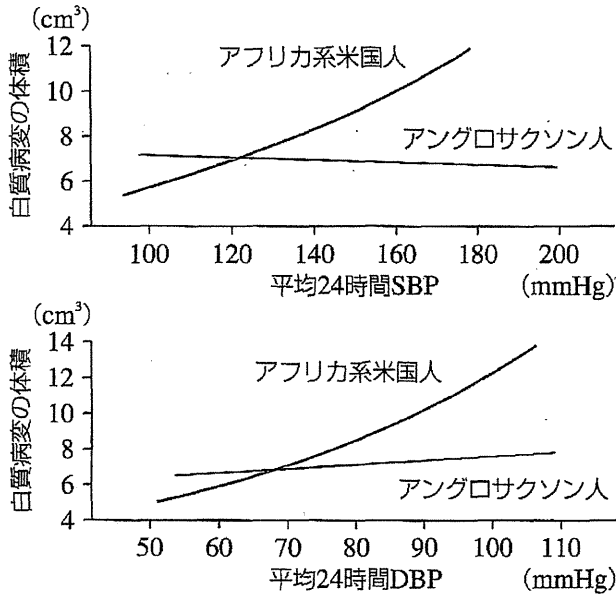


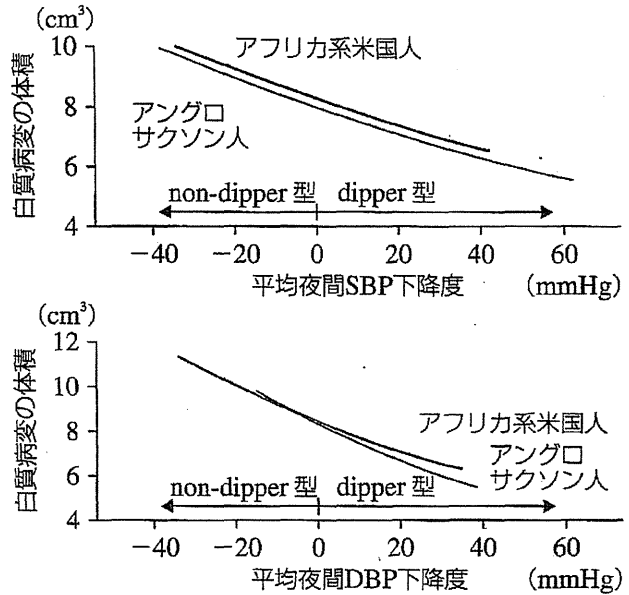
図2 大脳白質病変と血圧

DBP：拡張期血圧。

(Schwartz GL, et al : Hypertension 2007 ; 49 : 1228-1234より改変)

pressure ; SBP) および血圧変動性の上昇は白質病変と関連するという。アフリカ系米国人では平均 24 時間血圧が高いほど、白人では平均夜間血圧下降度が減少するほど白質病変は増大した(図 2)<sup>3)</sup>。白質病変も認知症発症リスクを高めるが、降圧治療が慢性低還流を是正し、認知症の発症予防にも有用か否かについての報告は少ない。

MBs は脳局所へのヘモジデリン沈着を反映しており、T2\* 強調画像で低信号域として捉えられる。MBs は脳梗塞既往者の約 30%、健常者でも約 5% にみられる<sup>4)</sup>。一般に、脳皮質下に存在する MBs は脳アミロイドアンギオパチーを、基底核・穿通枝領域にみられる MBs は高血圧性細動脈硬化を反映していると考えられる。MBs は認知機能障害の原因となり、特に遂行機能、注意力低下と関連する。高血圧は MBs のリスクを 2~3 倍高める。



## 脳萎縮

高血圧では脳は萎縮傾向にあり、脳萎縮は認知障害の原因となる。脳萎縮は 24 時間 SBP 高値、睡眠時 SBP 高値、また夜間 SBP 低下の減少と関連することが報告されている<sup>1)</sup>。

## 文献

- 1) Nagai M, Hoshide S, Kario K : Hypertension and Dementia. *Am J Hypertens* 2010; 23 : 116-124.
- 2) Efimova IY, Efimova NY, Triss SV, et al : Brain perfusion and cognitive function changes in hypertensive patients. *Hypertens Res* 2008 ; 31 : 673-678.
- 3) Schwartz GL, Bailey KR, Mosley T, et al : Association of ambulatory blood pressure with ischemic brain injury. *Hypertension* 2007 ; 49 : 1228-1234.
- 4) Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, Wardlaw J : Spontaneous brain microbleeds : systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. *Brain* 2007 ; 130 : 1988-2003.