

高齢期における生活習慣病と 老年症候群の考え方

国立長寿医療研究センター
もの忘れセンター 外来部長
櫻井 孝



1. はじめに

高齢者の代表的な生活習慣病は、肥満、メタボリックシンドローム、高血圧、糖尿病、脂質異常である。これらの生活習慣病は動脈硬化性疾患のリスクであるのみならず、身体機能、精神機能を低下させる。わが国の寝たきりの主たる原因は、脳卒中、衰弱、転倒・骨折、認知症である。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。即ち、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、生活習慣病の意義は大きい。本稿では、生活習慣病と老年症候群との関連について概説を試み考察を加えたい。

2. 肥満・メタボリックシンドロームと老年症候群

メタボリックシンドローム (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。高齢者では基礎代謝量は低下し、活動量が低下すると肥満になりやすくなる。加齢とともに腹囲や内臓脂肪は増加するが、筋肉量は低下する。こういった身体組成の変化に伴い、高齢者ではインスリン抵抗性が上昇し、MetSの頻度が増加する。高齢者MetSでは、加齢、肥満、筋肉減少症、あるいは糖尿病の合併など、様々な要因でインスリン抵抗性が上昇すると考えられる。高齢者2型糖尿病で腹囲とhomeostasis model assessment as an index of insulin

プロフィール
Takashi Sakurai

最終学歴 1985年 神戸大学医学部卒 1992年 神戸大学大学院修了(医学博士) 主な職歴 1992年 岡崎国立共同研究機構生理学研究所研究員 1993年 米国ワシントン大学薬理学教室研究員 2001年 神戸大学大学院医学系研究科老年内科助手 2007年 神戸大学付属病院老年内科講師 2010年 国立長寿医療研究センターもの忘れセンター部長 現在に至る 主な資格 日本内科学会総合内科専門医(指導医)、日本老年医学会専門医(指導医)、日本認知症学会専門医(指導医)、日本糖尿病学会専門医(指導医)、日本透析医学会専門医 専門分野 老年医学、認知症、糖尿病、生活習慣病を中心に診療・研究

resistance (HOMA-IR) との関連をみてみると、緩やかであるが有意な正の相関を認める (図1)¹⁾。つまり高齢者でも腹囲の増加はインスリン抵抗性の原因となる。

高齢者MetSの臨床的意義は、心血管疾患や糖尿病のリスクとなることは成人と変わらない。またMetSのリスクを複数有する者では、肥満がなくても死亡率や心血管疾患が高いことが報告されている。欧米のように高度な肥満の少ない日本人では留意すべき点である²⁻⁴⁾。加えて高齢者MetSの意義は、ADL低下や認知症などの生活機能障害とも関連することである。

1) 肥満・メタボリックシンドロームと認知症

肥満は認知症のリスクであるとする疫学研

究がみられるが、一定の結論には至っていない。高齢者ではBMIが肥満を適正に反映する指標でないこと、BMI低値は体重減少、虚弱などのマーカーでもあり、これらの老年症候群により認知能が影響されるなどの問題がある。70歳でBMIが1.0上昇すると、アルツハイマー型認知症 (AD) のリスクは36%上昇すると言う⁵⁾。地域住民を27年間観察したWhitmerらの報告では、動脈硬化の危険因子・社会的要因を調整しても、中年期のBMI高値は認知症と関連することが示された (HR=1.74)⁶⁾。さらに36年間の観察研究で、中年期に肥満 (BMI>30) があると、高齢者になってADのリスクは3.1倍に、血管性認知症 (VaD) のリスクは約5倍に高まることが示された⁷⁾。一方、LuchsingerらはBMIと

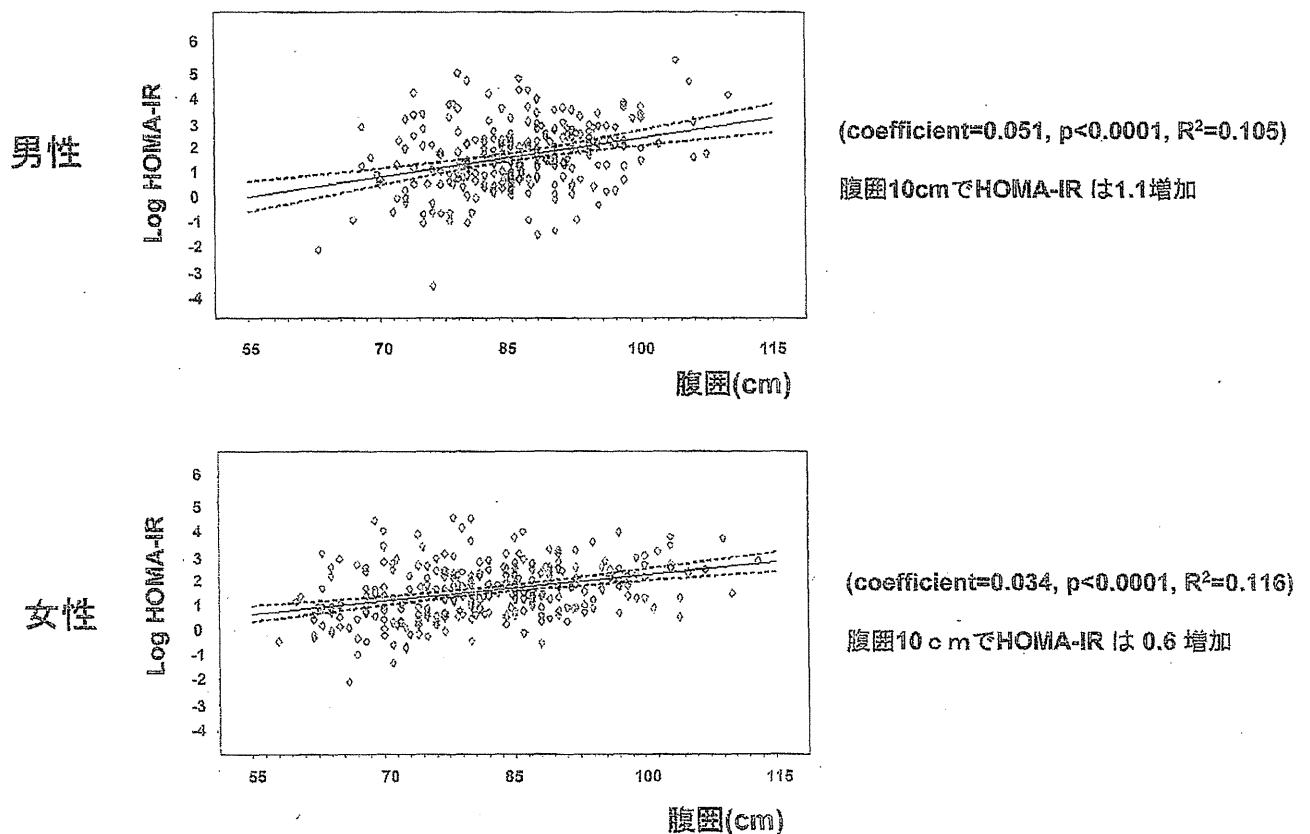


図1 高齢者2型糖尿病における腹囲とインスリン抵抗性の関連

表1 メタボリックシンドロームと認知症の関連

	デザイン	N	認知症/ 認知能低下	AD RR(95%CI)	VaD RR(95%CI)
Kalmijn et al (2000) Honolulu-Asia Aging Study	Prospective, cohort	8006	N/A	1.0 (0.94-1.05)	1.11 (1.05-1.18)
Yaffe et al (2004)	Prospective, observational	2632	1.20 (1.02-1.41)	N/A	N/A
Vanhanen et al (2006) The Kuopio Study	Population- based	959	N/A	2.71 (1.44-5.10)	N/A
Razay et al (2007)	Case-control	50 MetS, 75 cont	N/A	3.2 (1.2-8.4)	N/A

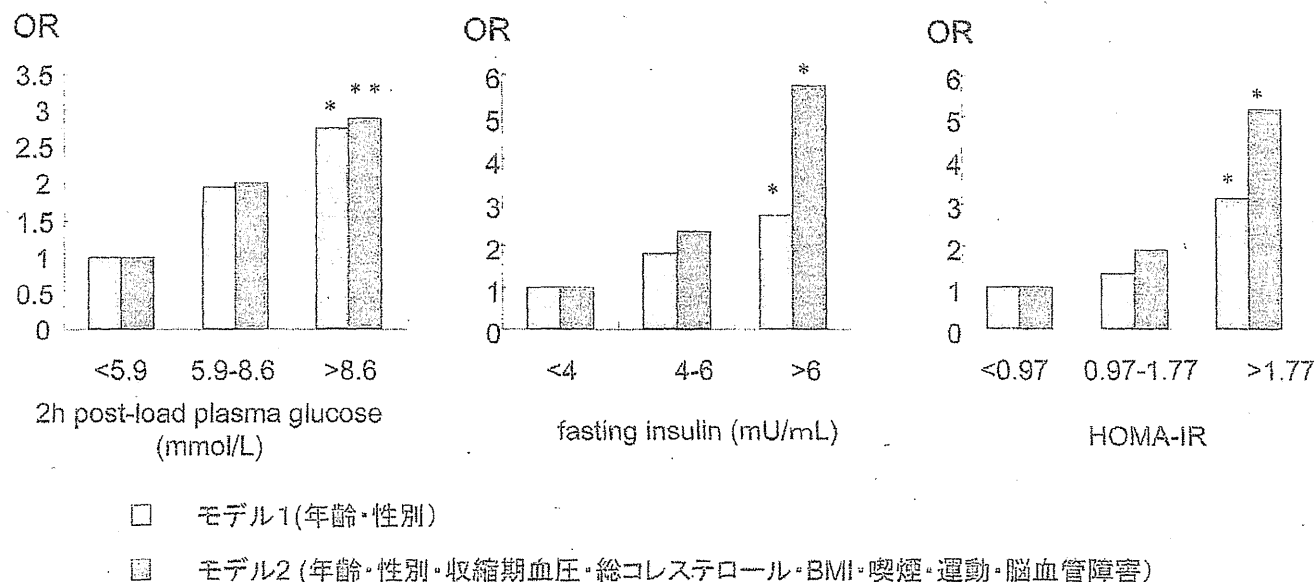
認知症との関連はU字カーブを描くことを報告している⁸⁾。

MetSと認知症について、KwonらはMetSでは無症候性脳梗塞のリスクが高いことを報告した⁹⁾。無症候性脳梗塞は認知障害の原因となり、MetSの認知障害に血管性要因が関与することが示唆される。Honolulu-Asia Aging Studyでは、MetSと認知症、VaDとの関連が初めて示された(表1)¹⁰⁾。Yaffeらは、NCEP-ATPⅢ基準を満たすMetSは認知機能が低下しやすく、特にCRPとIL-6の高値な群において、認知機能の低下が強いことを示した¹¹⁾。Vanhanenらは、年齢、教育、アポE遺伝子多型、コレステロールを調整しても、MetSはADと有意に関連することを示した¹²⁾。つまりMetSは認知機能の低下/認知症のリスクであると考えられる。しかしMetSのリスクがMetSの各項目の認知症に対するリスクの総和を超えるものであるかについてはなお不明である。

MetSが認知機能を低下させる機序につい

ては、血管障害、肥満や血圧高値に伴うホルモン異常、インスリン抵抗性や炎症との関連が指摘されている。高インスリン血症は、脳内でも炎症性サイトカインを惹起し、AD発症の根幹にかかわるとい¹³⁾。また肥満に伴う高レプチン血症も認知障害の原因となることが指摘されている。

久山町研究では、剖検脳でのAD病理と耐糖能障害(75g糖負荷試験)との関連を調べた。老人斑は負荷後2時間血糖値、空腹時インスリン値、HOMA-IRとの関連がみられ、インスリン抵抗性が老人斑の形成に関連する可能性が示された(図2)¹⁴⁾。高インスリン血症とADの生物学的な関連については、Craftは以下の仮説を提唱している¹³⁾。慢性の高インスリン血症では、脳内へのインスリン移行、作用が減少しているという。実際、ADでは脳内インスリン受容体が増加し、神経細胞内のチロシンキナーゼ活性が低下している。脳のインスリン作用はアミロイド代謝にも強く関連し、インスリン作用が減弱するとアミ



(文献14より)

図2 アルツハイマー病理と耐糖能マーカー
久山町研究：135名の剖検脳（75g糖負荷試験）での老人斑の検討

ロイドβの神経細胞内への蓄積が増加する。高インスリン血症では、アミロイドβの消化酵素の一つであるインスリン分解酵素(IDE)を拮抗阻害するためアミロイドβのクリアランスが低下する。また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が増加することが報告されている¹³⁾。

2) 肥満（メタボリックシンドローム）と転倒

転倒は高齢者の25-40%に見られ、約10回の転倒で1回の重大な外傷を残す。転倒・骨折により寝たきりとなると、生活機能やQOLが低下するのみならず、生命予後をも左右される。また身体外傷を来たさなかつた転倒でも、転倒に対する不安が、高齢者の活動性やQOLを制限する。つまり転倒は高齢者の自立を損なう疾患としてインパクトは強い。

肥満は高齢者の転倒に関する危険因子である。特に高度の肥満ほど転倒のリスクは高い(表2)¹⁵⁾。肥満では身体機能の低下のほか、姿勢保持、バランス機能、歩行障害を来たすため、転倒リスクが増大する。また肥満患者では、転倒に伴う外傷も多い。BMIよりも腹部肥満が転倒骨折と関連するという¹⁶⁾。

3) メタボリックシンドロームでの移動能力、虚弱

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は移動能力低下や身体障害の独立した危険因子であることが示された^{17, 18)}。肥満(BMI >30kg/m²)とMetSが移動能力(0.25マイル歩行、10ステップの階段昇降)に及ぼす作用を調べた報告では、肥満とMetSはともに独立した危険因子であった。両者があるとさらに移動能力は低下する¹⁹⁾。

表2 肥満（メタボリックシンドローム）と転倒

	低体重	クラス1 肥満	クラス2 肥満	クラス3 肥満
BMI	<18.5	30.0-34.9	35.0-39.9	>40.0
転倒の頻度	1.10 (0.93-1.31)	1.12 (1.01-1.24)	1.26 (1.05-1.51)	1.50 (1.21-1.86)
転倒による外傷	1.18 (0.91-1.55)	0.85 (0.71-1.00)	0.86 (0.65-1.15)	0.62 (0.44-0.87)
転倒後ADL低下	1.05 (0.83-1.33)	1.17 (1.02-1.36)	1.39 (1.10-1.75)	1.29 (1.00-1.68)

OR (95%CI) (文献15より)

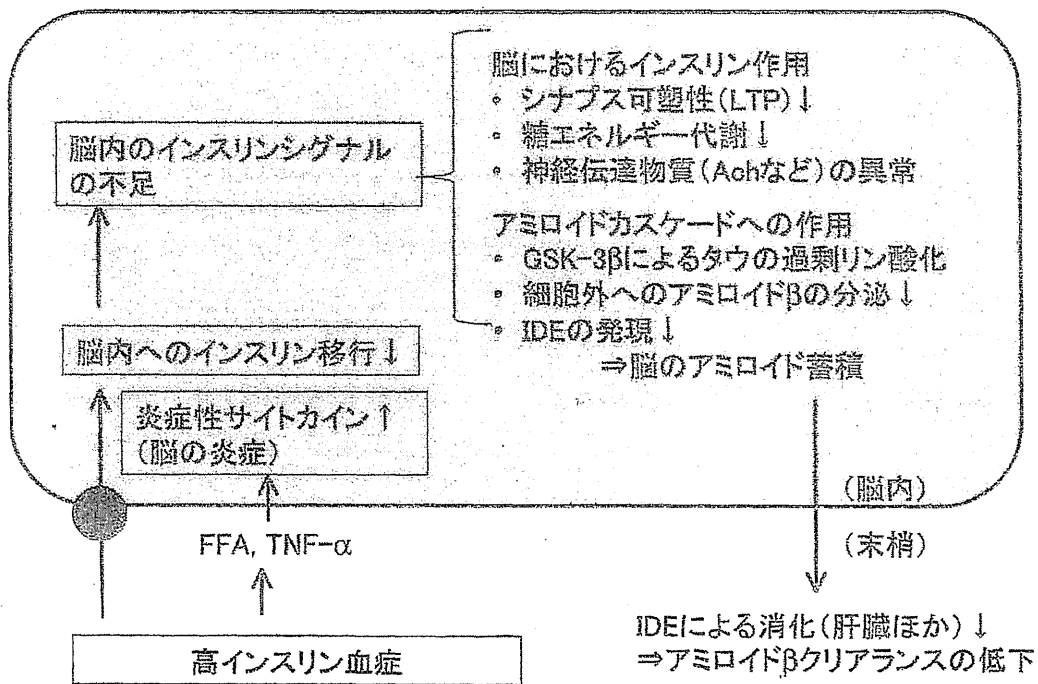


図3 高インスリン血症とアルツハイマー型認知症との関連

インスリン抵抗性、炎症、メタボリックシンドロームと虚弱との関連を調べた報告がある²⁰⁾。虚弱を体重減少、筋力低下、疲労・倦怠感、動作緩慢、活動減少から3つ以上あるもの、これらの要因が1~2個あるものを前虚弱と定義した。前虚弱はMetSとFactor VIIcと関連した。一方、虚弱はCRP高値、HOMA-IRと有意な関連を示したが、MetSは明確な関連を示さなかった。つまりMetSではなく、その背景にあるインスリン抵抗性、

炎症が虚弱に関連することが示唆される。

3. 糖尿病と老年症候群

加齢とともに糖尿病は増加する。わが国では高齢者の少なくとも6分の1が糖尿病に罹患している。高齢者の糖尿病では、血管障害や低血糖などの合併症、また感染症、悪性疾患などの併発により、生命予後は低下する。一方、糖尿病は生活機能障害の危険因子でも

ある²²⁾。このため高齢者糖尿病では、包括的な老年病学の評価を踏まえた治療計画が必要となる。井藤らは、高齢者糖尿病で評価すべき項目として、糖尿病の病型・病態、血糖管理、糖尿病性血管症の評価に加えて、ADL、尿失禁の有無、認知機能、抑うつ、社会的サポート、経済状態などを総合的に評価することを提唱している²²⁾。

1) 認知障害・認知症

高齢者糖尿病では認知症疾患の合併がなくても、脳機能は少し低下する。記憶、注意、前頭葉機能低下が多いが、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い。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^{23, 24)}。糖尿病での認知障害の原因として、慢性高血糖、脳血管障害、脳萎縮などの関与が指摘されている²⁵⁾。

糖尿病は認知症の危険因子である²⁶⁾。糖尿病はVaDのみならず、ADの発症にも関連する。多くの前向き縦断研究で、ADの相対危険は概ね1.5-2.0倍程度である。ロツテルダム研究では、ADとの有意な関連が示され、インスリン使用者では相対危険が4.2倍であった²⁷⁾。糖尿病に認知症の合併が多い機序として、MetSと同様に血管障害、高インスリン血症の作用に加えて、高血糖に伴う代謝異常、脂質異常、低血糖の関与が考えられる（図4）。これらの血管、代謝ストレスにより、認知症のリスクが上昇すると考えられる。糖尿病をどのように管理すると、認知症の発症または進展を抑制できるかについてエビデンスは限られている。海外の研究では、HbA1cが1%上昇すると、軽度認知障害（MCI）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²⁸⁾。一方、低血糖は可及的に避けるべきであり、血糖の変

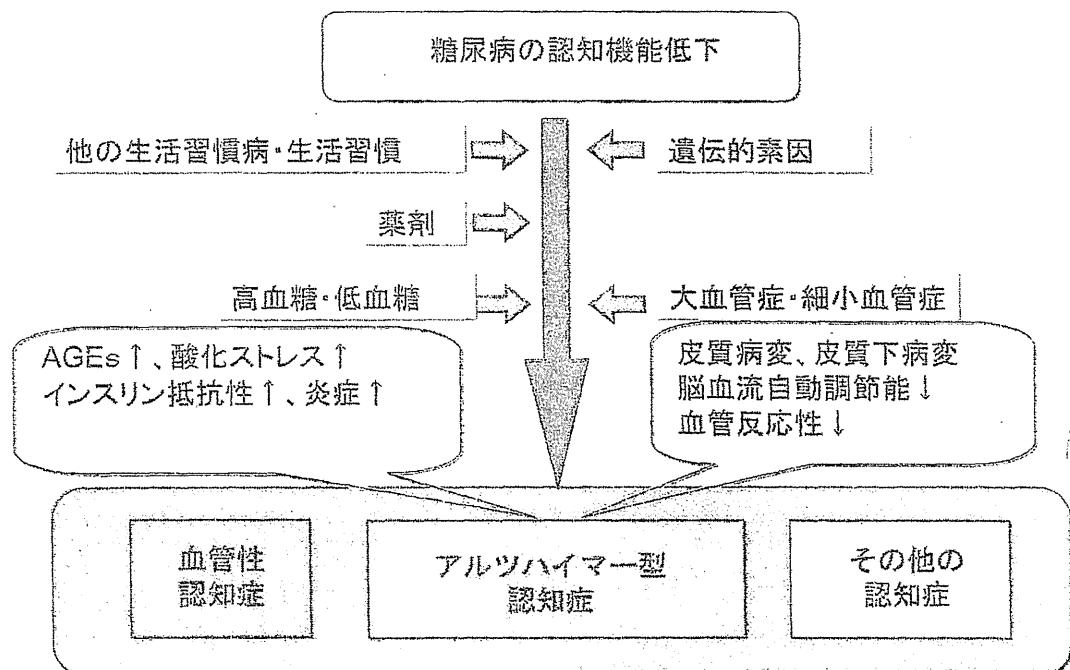


図4 糖尿病における認知症の発症機序

動も認知機能を低下させる。最近Oharaらは、糖負荷試験2時間血糖値がADやVaDの発症と関連することを示した²⁹⁾。認知症を抑制するための糖尿病管理についてのエビデンスが待たれる。

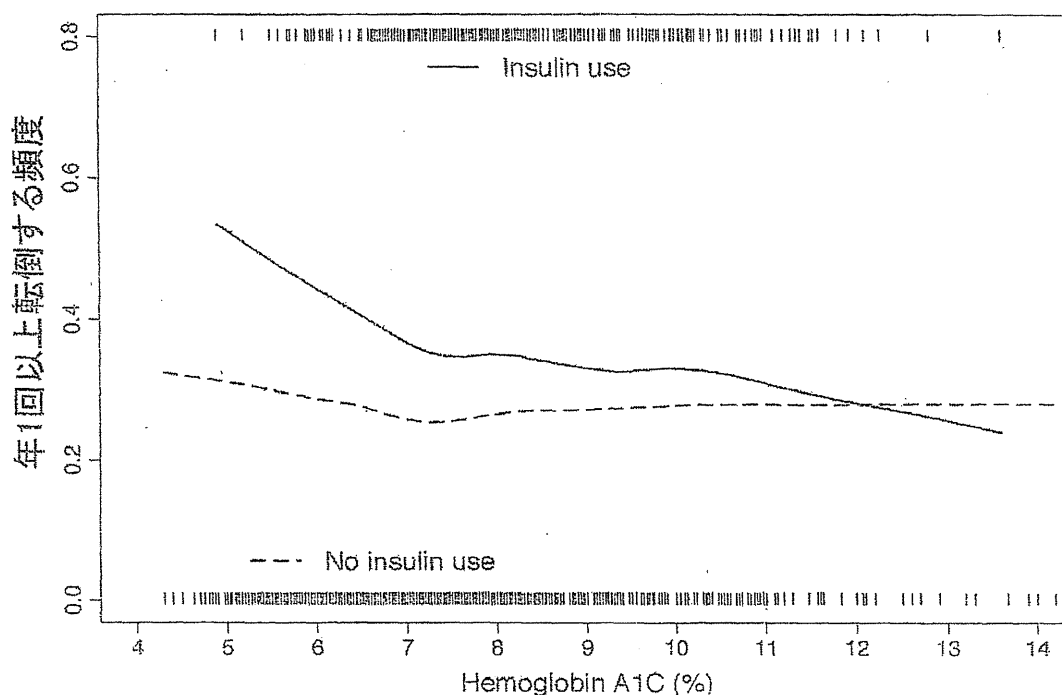
ADL（買い物）が低下した。後期高齢者では男女とも広範な生活機能低下がみられた。基本的ADL低下の予測因子として、高齢、MetSが、社会的ADL低下には、登録時のTMIG、認知障害、身体活動性の低下、インスリン治療が危険因子であることが示された。

2) ADL低下

高齢者糖尿病で生活障害をきたす原因として、視力障害、糖尿病合併症、高血糖、肥満、糖尿病治療薬、骨関節疾患などが指摘されている。「高齢者糖尿病に対する前向き大規模介入試験（J-EDIT）」では、6年間の日常生活活動（ADL）の変化が観察された³⁰⁾。6年間の縦断的調査で、対象の13.6%で基本的ADL（パーセルインデックス）が、38.3%で社会的ADL（老研式活動能力指標：TMIG）が低下した。前期高齢者では、男性で基本的ADL（入浴）が低下し、女性では社会的

3) 糖尿病と転倒との関連

近年、糖尿病が転倒の独立した危険因子であることを示す報告が集積している。The Third National Health and Nutritional Examination Surveyでは、糖尿病女性で転倒のリスクは1.6倍、高かった³¹⁾。Osteoporotic Fracture研究では、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³²⁾。高齢者糖尿病、特にインスリン療法を受けている患者で転倒リスクが高い。糖尿病での転倒要因として、末梢神経障害、



(HbA1cレベルにおける外来受診の回数) (文献39より)

図5 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

バランス能力の低下やサルコペニア、血糖コントロール不良、機能低下（ADL低下、うつ状態、認知機能低下）などがある³³⁾。Health, Aging 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^{34, 35)}。糖尿病では立位保持や歩行のバランスが悪化している。高齢者糖尿病では加齢とともに見られる筋強剛や歩行障害が約25%進行している³⁶⁾。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³⁷⁾。

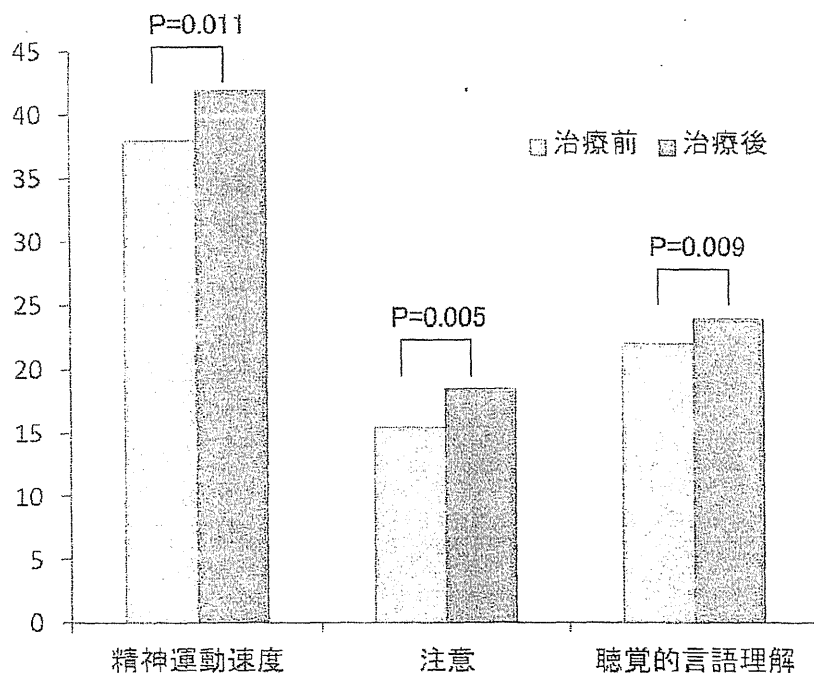
糖尿病の血糖コントロールと転倒には関連がみられる。HbA1cが7%以上であると、7.0%未満群に比して7.8倍転倒が多い³⁸⁾。

Health ABC研究では、インスリン治療によりHbA1c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5）³⁹⁾。地域在住の75歳以上の糖尿病を対象としたNelsonらの報告では、HbA1cが7%以下にコントロールされた群では、虚弱のあるなしに拘わらず、転倒のリスクが高いことが示された⁴⁰⁾。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考えられる。

4. 高血圧と老年症候群

1) 認知障害・認知症

高血圧症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



(文献42より)

図6 降圧療法による認知機能の改善

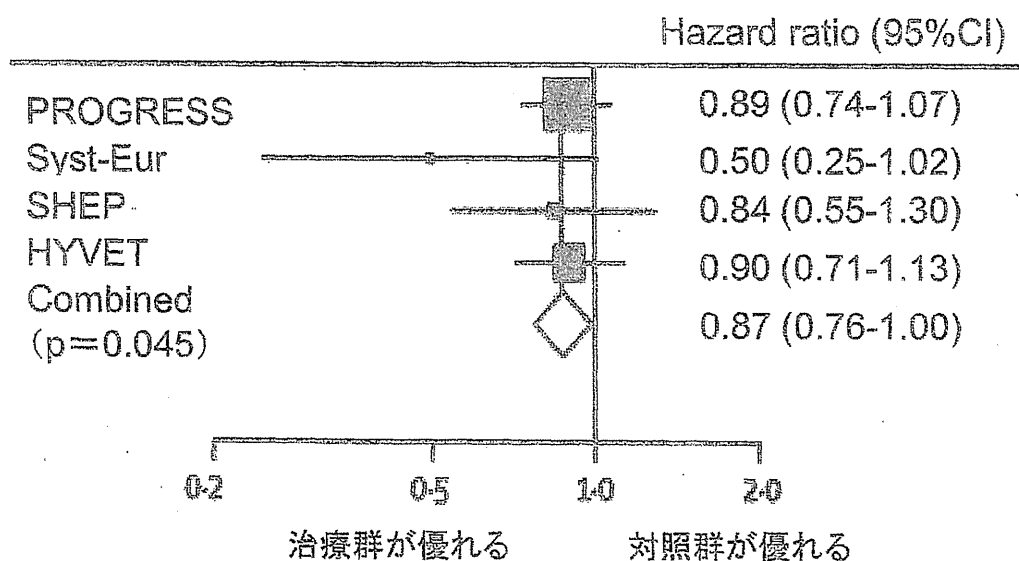
障害や認知症の発症を増加させる。高血圧では認知機能は低下するとするとの報告が多い⁴¹⁾。脳血管障害を有さない高血圧患者でも、注意、思考速度、聴覚性言語理解が低下し、脳血流も全般性に低下すると言う。ACE阻害薬・利尿薬による治療を行ったところ、脳血流は約10%増加し、認知機能障害も一部改善したと報告されている(図6)⁴²⁾。その機序として、脳小血管のリモデリング、脳血流自動調節を介した脳循環の改善が指摘されている。85歳以上の高齢者では、認知機能と血圧の間にJカーブ現象を認められること、血圧日内変動や長期にわたる変動、脳萎縮が、認知機能障害に関与することも報告されている⁴¹⁾。

高血圧と認知症との関連では、高血圧がVaDの原因となることに加え、ADの発症にも関与することが知られている。北欧の研究では70歳時の血圧が高値であった高齢者では、その後の15年間の観察でVaDのみならずADの発症も多かった⁴³⁾。その機序として脳虚

血によりアミロイド代謝異常が促進されることが指摘されている。降圧薬による認知症発症予防についても多くの報告があるが、PROGRESS、Syst-Eur、SHEP、HYVETをあわせたメタ解析により、認知症発症は13%減少することが報告されている⁴⁴⁾。

2) 高血圧と転倒

日本の地域在住高齢者における転倒の関連因子を調べたメタ解析では、高血圧の既往は転倒群と非転倒群に差を認めなかった。高血圧では疾患による影響よりも、降圧薬内服が転倒の関連では重要である。特に血圧変動の意義が指摘されており、起立性低血圧や食後の血圧低下は転倒リスクとなる^{45, 46)}。起立性低血圧は降圧薬の影響を受ける。65歳以上の高齢者で、降圧薬内服前に収縮期血圧が180mmHg以上では、起立性低血圧を高頻度に認めた。降圧薬内服による血圧下降に伴い、その頻度は減少している。薬剤の種類では、



(文献44より)

図7 降圧治療による認知症発症予防 (メタアナリシス)

カルシウム拮抗薬、 β 遮断薬、ACE阻害薬、サイアザイド系利尿薬は降圧効果に加え、起立性低血圧の頻度を低下させたが、 α 遮断薬では有意な変化がなかったと報告されている⁴⁷⁾。

まとめ

高齢者の生活習慣病は多くの老年症候群と密接に関連している。高齢者医療の最大の課題は認知症であるが、肥満、MetS、糖尿病、高血圧とも認知症の危険因子となる。脳血管障害（特に小血管病）、インスリン抵抗性、高血糖/低血糖、炎症、ホルモン異常を介するその機序として考えられる。また糖尿病治療薬による低血糖や、降圧薬の作用など、薬物治療による老年症候群のリスクも、高齢者医療では重要なポイントである。また転倒に及ぼす肥満・MetSの作用、高血圧の是正による認知症の発症抑制、また血糖を適正に管理することで転倒が予防できる可能性も示されている。これらの留意点を念頭においた生活習慣病の管理が必要である。

ADの発症予防には、MCIよりさらに以前の無症候期でのリスクファクターの管理が求められる。地中海食などの食事療法、運動療法、適切な薬物療法は、生活習慣病の治療では標準的なものである。高齢者になって生じる認知症、その他の老年症候群の予防ができる可能性を見据え、成人期から生活習慣病を指導することが重要である。生活機能障害を予防するための、血圧、血糖などの管理目標値についてのエビデンスは乏しく、今後の知見が待たれる。

文 献

- 1) Sakurai T, Imuro S, Araki A, Umegaki H, Ohashi Y, Yokono K, Ito H. Age-associated increase in abdominal obesity and insulin resistance, and usefulness of AHA/NHLBI definition of metabolic syndrome for predicting cardiovascular disease in Japanese elderly with type 2 diabetes mellitus. *Gerontology*. 2010; 56: 141-9.
- 2) Katzmarzyk PT, Janssen I, Ross R, Church TS, Blair SN. The importance of waist circumference in the definition of metabolic syndrome: prospective analyses of mortality in men. *Diabetes Care*. 2006; 29: 404-9.
- 3) Yoon YS, Lee ES, Park C, Lee S, Oh SW. The new definition of metabolic syndrome by the international diabetes federation is less likely to identify metabolically abnormal but non-obese individuals than the definition by the revised national cholesterol education program: the Korea NHANES study. *Int J Obes (Lond)*. 2007; 31: 528-34.
- 4) Kadota A, Hozawa A, Okamura T, Kadowak T, Nakamura K, Murakami Y, Hayakawa T, Kita Y, Okayama A, Nakamura Y, Kashiwagi A, Ueshima H; NIPPON DATA Research Group. Relationship between metabolic risk factor clustering and cardiovascular mortality stratified by high blood glucose and obesity: NIPPON DATA90, 1990-2000. *Diabetes*

Care. 2007; 30: 1533-8.

5) Gustafson D, Rothenberg E, Blennow K, Steen B, Skoog I. An 18-year follow-up of overweight and risk of Alzheimer disease. *Arch Intern Med.* 2003; 163 (13) : 1524-8.

6) Whitmer RA, Sidney S, Selby J, Johnston SC, Yaffe K. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology.* 2005; 64 (2) : 277-81.

7) Whitmer RA. The epidemiology of adiposity and dementia. *Curr Alzheimer Res.* 2007; 4 (2) : 117-22.

8) Luchsinger JA, Patel B, Tang MX, Schupf N, Mayeux R. Measures of adiposity and dementia risk in elderly persons. *Arch Neurol.* 2007; 64 (3) : 392-8.

9) Kwon HM, Kim BJ, Lee SH, Choi SH, Oh BH, Yoon BW. Metabolic syndrome as an independent risk factor of silent brain infarction in healthy people. *Stroke.* 2006; 37 (2) : 466-70.

10) Kalmijn S, Foley D, White L, Burchfiel CM, Curb JD, Petrovitch H, Ross GW, Havlik RJ, Launer LJ. Metabolic cardiovascular syndrome and risk of dementia in Japanese-American elderly men. The Honolulu-Asia aging study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20 (10) : 2255-60.

11) Yaffe K, Kanaya A, Lindquist K, Simonsick EM, Harris T, Shorr RI, Tylavsky FA, Newman AB. The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. *JAMA.* 2004; 292 (18) : 2237-42.

12) Vanhanen M, Koivisto K, Moilanen L, Helkala EL, Hänninen T, Soininen H, Kervinen K, Kesäniemi YA, Laakso M, Kuusisto J. Association of metabolic syndrome with Alzheimer disease: a population-based study. *Neurology.* 2006; 67 (5) : 843-7.

13) Craft S. Insulin resistance syndrome and Alzheimer's disease: age- and obesity-related effects on memory, amyloid, and inflammation. *Neurobiol Aging.* 2005; Suppl 1: 65-9.

14) Matsuzaki T, Sasaki K, Tanizaki Y, Hata J, Fujimi K, Matsui Y, Sekita A, Suzuki SO, Kanba S, Kiyohara Y, Iwaki T. Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer disease: the Hisayama study. *Neurology.* 2010; 75: 764-70.

15) Himes CL, Reynolds SL. Effect of obesity on falls, injury, and disability. *J Am Geriatr Soc.* 2012 ; 60: 124-9.

16) Corbeil P, Simoneau M, Rancourt D, Tremblay A, Teasdale N. Increased risk for falling associated with obesity: mathematical modeling of postural control. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.* 2001 ; 9: 126-36.

17) Blaum CS, West NA, Haan MN. Is the metabolic syndrome, with or without diabetes, associated with progressive disability in older Mexican Americans? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007 ; 62: 766-73.

18) Blazer DG, Hybels CF, Fillenbaum GG. Metabolic syndrome predicts mobility

- decline in a community-based sample of older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2006; 54: 502-6.
- 19) Stenholm S, Koster A, Alley DE, Houston DK, Kanaya A, Lee JS, Newman AB, Satterfield S, Simonsick EM, Visser M, Harris TB, Ferrucci L; Health, Aging, and Body Composition Study. Joint association of obesity and metabolic syndrome with incident mobility limitation in older men and women-results from the Health, Aging, and Body Composition Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2010 ; 65: 84-92
- 20) Barzilay JI, Blaum C, Moore T, Xue QL, Hirsch CH, Walston JD, Fried LP. Insulin resistance and inflammation as precursors of frailty: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 2007 ; 167: 635-41.
- 21) Kalyani RR, Saudek CD, Brancati FL, Selvin E. Association of diabetes, comorbidities, and A1C with functional disability in older adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1999-2006. *Diabetes Care.* 2010; 33: 1055-60.
- 22) Araki A, Ito H. Diabetes mellitus and geriatric syndromes. *Geriatr Gerontol Int.* 2009; 9 (2) : 105-14.
- 23) Cox DJ, Kovatchev BP, Gonder-Frederick LA, Summers KH, McCall A, Grimm KJ, Clarke WL. Relationships between hyperglycemia and cognitive performance among adults with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005; 28 (1) : 71-7.
- 24) Sakurai T, Kuranaga M, Akisaki T, Takata T, Endo H, Yokono K. Differential mini-mental state examination profiles of older people with diabetes mellitus with early Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc.* 2007; 55 (6) : 955-6.
- 25) Akisaki T, Sakurai T, Takata T, Umegaki H, Araki A, Mizuno S, Tanaka S, Ohashi Y, Iguchi A, Yokono K, Ito H. 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.* 2006; 22 (5) : 376-84.
- 26) Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2006; 5 (1) : 64-74.
- 27) Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology.* 1999; 53 (9) : 1937-42.
- 28) Yaffe K, Blackwell T, Whitmer RA, Krueger K, Barrett Connor E. Glycosylated hemoglobin level and development of mild cognitive impairment or dementia in older women. *J Nutr Health Aging.* 2006; 10 (4) : 293-5.
- 29) Ohara T, Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Hata J, Iwaki T, Kanba S, Kiyohara Y. Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama study. *Neurology.* 2011; 77 (12) : 1126-34.

- 30) Sakurai T, Iimuro S, Sakamaki K, Umegaki H, Araki A, Ohashi Y, Ito H; Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial Study Group. Risk factors for a 6-year decline in physical disability and functional limitations among elderly people with type 2 diabetes in the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial. *Geriatr Gerontol Int.* 2012; Suppl 1: 117-26.
- 31) Gregg EW, Beckles GL, Williamson DF, et al.: Diabetes and physical disability among older U.S. adults. *Diabetes Care* 2000; 23: 1272-7
- 32) Schwartz AV, Hillier TA, Sellmeyer DE, et al.: Older women with diabetes have a higher risk of falls: a prospective study. *Diabetes Care* 2002; 25: 1749-54
- 33) 荒木厚, 千葉優子 糖尿病 高齢者の転倒予防ガイドライン 68-72 Medicalview 鳥羽研二監修 2012
- 34) de Rekeneire N, Visser M, Peila R, 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.* 2003; 51: 841-6
- 35) Schwartz AV, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, et al.: Health, Aging, and Body Composition Study. Diabetes-related complications, glycemic control, and falls in older adults. *Diabetes Care* 2008; 31: 391-6
- 36) Arvanitakis Z, Wilson RS, Schneider JA, et al.: Diabetes mellitus and progression of rigidity and gait disturbance in older persons. *Neurology* 2004; 63: 996-1001
- 37) Menz HB, Lord SR, St George R, et al.: Walking stability and sensorimotor function in older people with diabetic peripheral neuropathy. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004; 85: 245-52
- 38) Tilling LM, Darawil K, Britton M et al. Falls as a complication of diabetes mellitus in old people. *J Diabetes* 2006; 20: 158-62.
- 39) Schwartz AV, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, et al.: Health, Aging, and Body Composition Study. Diabetes-related complications, glycemic control, and falls in older adults. *Diabetes Care* 2008; 31: 391-6
- 40) Nelson JM, Dufraux K, Cook PF: The relationship between glycemic control and falls in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2007; 55: 2041-4
- 41) Nagai M, Hoshida S, et al: Hypertension and Dementia. *Am J Hypertens.* 2010; 23 2, 116-124.
- 42) Efimova I, Efimova N, et al: Brain perfusion and cognitive function changes in hypertensive patients. *Hypertens Res.* 2008; 31: 673-8.
- 43) Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, Persson G, Odén A, Svanborg A. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet.* 1996; 347 (9009) : 1141-5.
- 44) Peters R, Beckett N, Forette F, Tuomilehto J, Clarke R, Ritchie C, Waldman A, Walton I, Poulter R, Ma S, Comsa M, Burch L, Fletcher A, Bulpitt C; HYVET investigators. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG) : a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet*

Neurol. 2008; (8) : 683-9.

45) Lipsitz LA. Orthostatic hypotension in the elderly. N Engl J Med. 1989; 321 (14) : 952-7.

46) Aronow WS, Ahn C. Association of postprandial hypotension with incidence of falls, syncope, coronary events, stroke, and total mortality at 29-month follow-up in 499 older nursing home residents. J Am Geriatr Soc. 1997; 45 (9) : 1051-3.

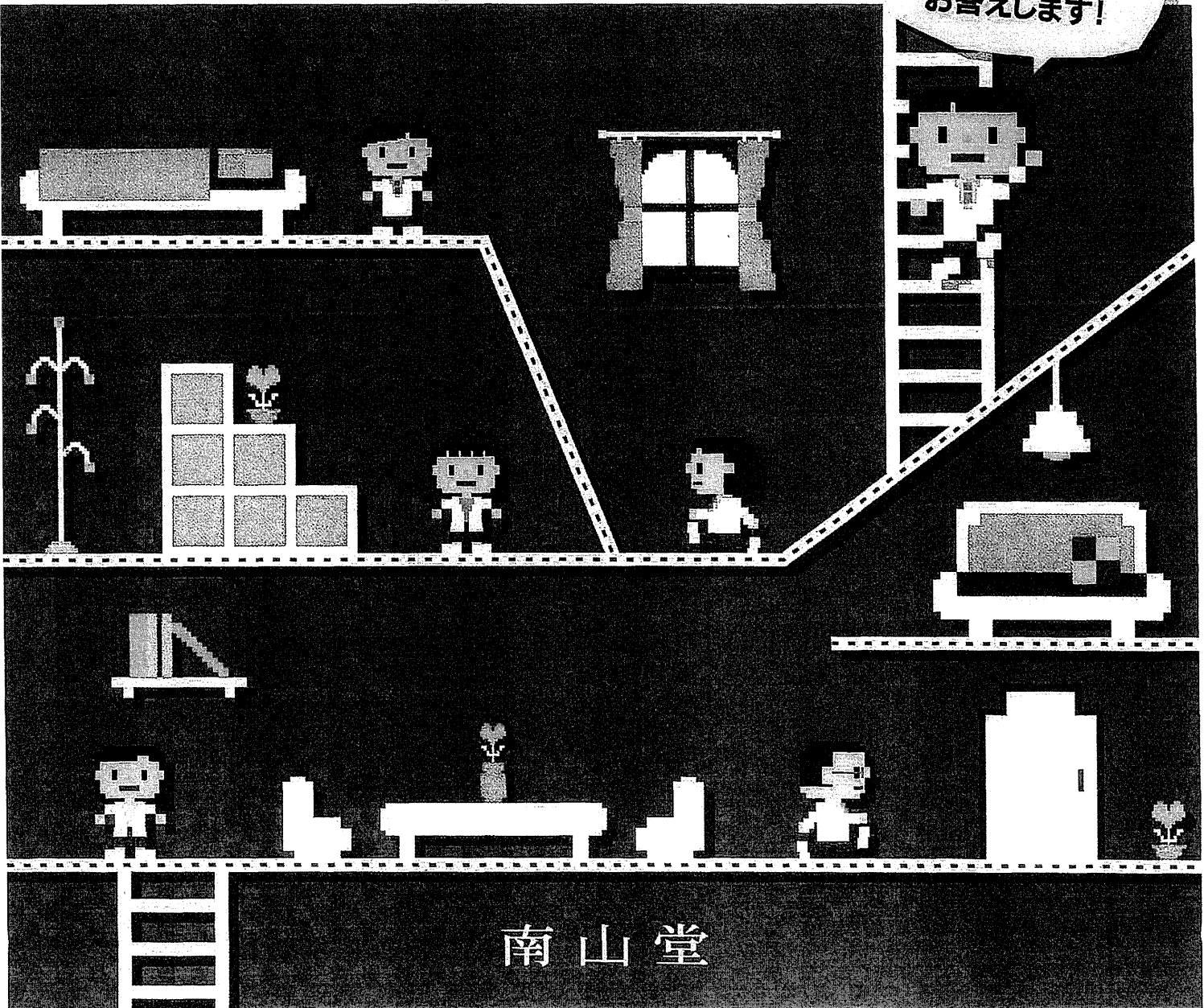
47) Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Changes in frequency of orthostatic hypotension in elderly hypertensive patients under medications. Am J Hypertens. 1996; 9 (3) : 263-8.

治療 特別編集

認知症で お困りですか？

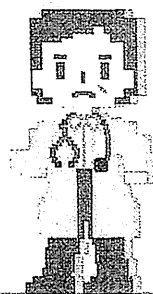
八千代病院神経内科部長
愛知県認知症疾患医療センター長 川畑信也 編著

かかりつけ医の
ギモンに
お答えします！



南山堂

糖尿病をもつアルツハイマー型認知症患者さんでは食事療法を守れませんし、服薬も不規則な状態です。認知症患者さんの糖尿病コントロールはどうしたらよいのでしょうか？



独立行政法人国立長寿医療研究センターもの忘れセンター 外来部長 櫻井 孝

著者からのメッセージ

- 糖尿病はアルツハイマー型認知症(AD)のリスクである。
- 認知症が進行すると糖尿病管理が悪化し、血糖管理が不良であるとさらに認知機能が低下する。糖尿病と認知症の治療は同時に行わねばならない。
- 認知症高齢者では食事・運動療法の遵守は困難で、薬物アドヒランスも低い。さらに過食やアパシーなどの行動心理症状がさらに治療を困難にする。
- ADを合併した糖尿病治療に関するエビデンスはいまだ乏しい。しかしある程度進行した認知症において、HbA1cを8.0~8.5%以下を目標値とすることは合理的であろう。
- 糖尿病・AD合併例の治療では、介護者負担や社会的状況への配慮など、多くの課題がある。包括的なチーム医療が求められる。



糖尿病による認知障害(代謝性脳症)の特徴

- ① 高齢者糖尿病では認知症がなくても、脳機能は少し低下する：記憶・注意・前頭葉機能の低下がよくみられる。この認知障害は高血糖に依存しており、血糖が270mg/dLを超えると、語想起、引き算課題のスピード・正答率が低下する。ヒトではおおむね270~300mg/dLが認知障害の閾値である¹⁾。
- ② 糖尿病と早期AD(MMSE 24点以上)の認知障害の特徴：MMSEの下位項目を比較したところ、糖尿病群では計算の課題の失点が目立ち、早期AD群では時間見当識(日付)、遅延再生の成績が有意に低値であった(図1)²⁾。糖尿病+早期AD群では両者の特徴を重ね合わせたプロフィールを示した。すなわち、糖尿病+AD合併例では、ADによる認知障害、糖尿病による認知機能低下が重なって表現されているわけである。糖尿病管理により、少なくとも糖尿病による認知障害は改善し得ることを忘れてはならない。



糖尿病における認知症の発症機序

- ① 糖尿病におけるADの発症機序：遺伝的素因、薬剤、ほか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働く²⁾。とくにインスリン抵抗性は、ADの根幹にかかわる可能性がある。

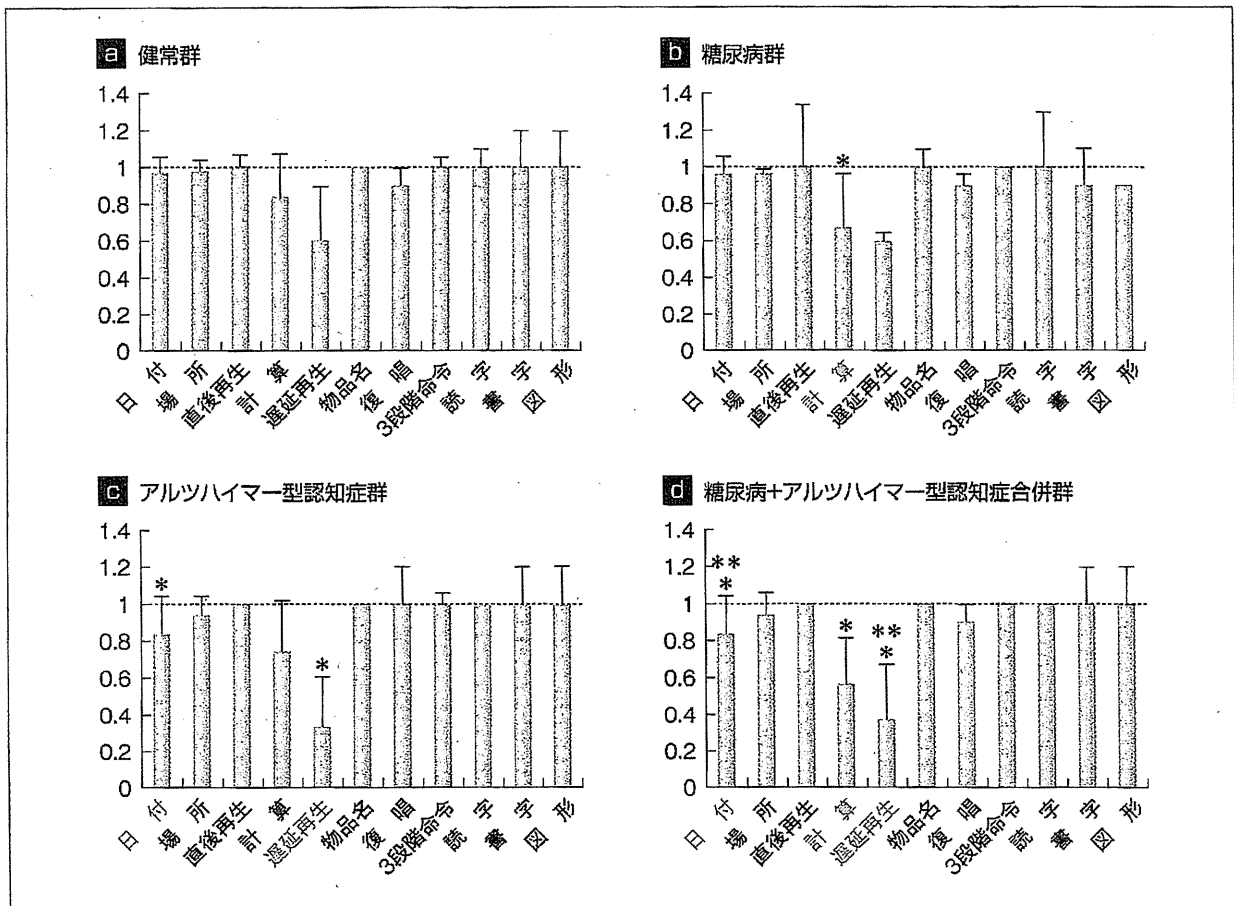


図1 糖尿病とアルツハイマー型認知症合併例のMMSEの特徴

* : P < 0.01 vs 健常群
 ** : P < 0.01 vs 糖尿病群

(文献2)より

脳の老人斑と糖負荷試験との関連を検討した久山町研究³⁾では、糖負荷2時間後血糖高値、空腹時インスリン高値、HOMA-IR高値は、老人斑と有意に関連していた³⁾。

② 高血糖および低血糖は認知症リスクとなる：さらに血糖の変動幅が大きいほど認知機能が低下するという。つまり糖尿病におけるADの進展抑制のためには、低血糖を回避し、高血糖・変動、インスリン抵抗性、血管障害を適正に管理することが鍵となる²⁾。



AD合併例での血糖管理目標値

① 認知症の発症予防のための糖尿病管理：久山町研究⁴⁾では、75g糖負荷試験の成績と認知症発症との関連を調べた。その結果、空腹時血糖と認知症発症との間には関連がなかったが、2時間後血糖値140mg/dL以上ではADの発症率が高いことが示された。つまり認知症発症を予防するためには、かなりきびしい血糖管理が必要と考えられる。

② 認知症を発症した糖尿病の管理：エビデンスは乏しいものの、高齢者糖尿病の管理目標ガイドラインが各国から提唱されており、認知症での管理目標についてのヒントが示されている。高齢者糖尿病の臨床像は多様であり、個別に管理目標値を設定するのが基本的な考え方であるが、健常な高齢者糖尿病ではHbA1cは7.0～7.5% (NGSP値)を目標とし、5年以上の生命予後が期待できない例、あるいは虚弱

表1 高齢者糖尿病の管理目標値—各国のガイドライン—

	健常な高齢者	脆弱な高齢者
アメリカ (アメリカ老年医学会：JAGS) (内科医会)	HbA1c 7.0%以下	HbA1c 8.0%以下 個別に設定
ヨーロッパ (ヨーロッパ老年医学会議：EUGMS)	HbA1c 6.5～7.5% 空腹時血漿グルコース 90～126mg/dL	HbA1c 7.6～8.5% 空腹時血漿グルコース 127～162mg/dL
カナダ	空腹時血漿グルコース 126mg/dL以下 食後2時間血糖 200mg/dL以下 HbA1c 正常上限の上15%未満(6.7%未満)	空腹時血漿グルコース 180mg/dL以下 食後2時間血糖 250mg/dL以下 HbA1c 正常上限の上40%未満(8.1%未満)
日本糖尿病学会	HbA1c 7.4%以下	個別に設定

HbA1cはNGSPで表記。

(文献5)より

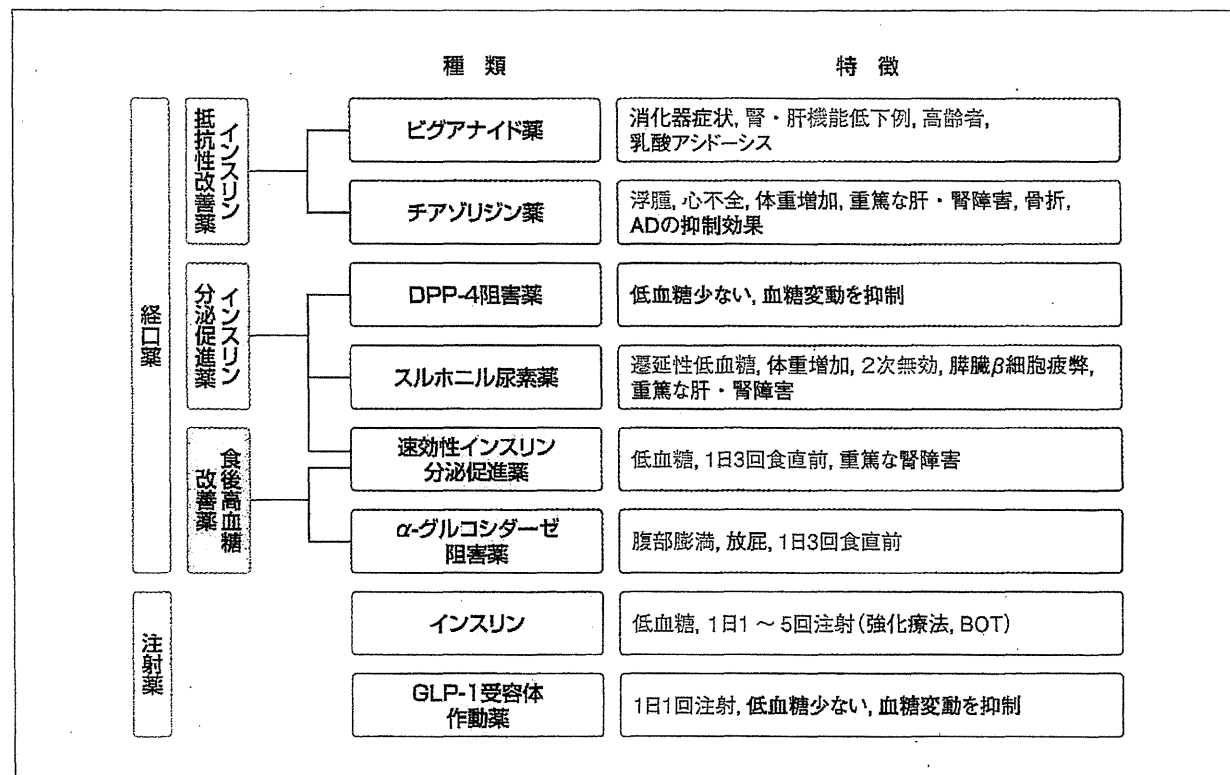


図2 糖尿病治療薬のまとめ

(文献6)より改変

な高齢者では、8.0～8.5%以下とすることが共通している(表1)⁵⁾。「虚弱」という概念は、低栄養、サルコペニア、不活発な高齢者とされる。しかし最近では認知障害、社会的サポート不足、多剤併用などを含めた多次元的な「虚弱」の概念が提唱されており、予後の推定に有用であるという。つまり、少なくともある程度進行した認知症では、HbA1c ≤ 8.0～8.5%を目標値とすることが合理的であろう。軽度認知症での血糖管理目標値については、エビデンスがみられない。また、血糖自己測定を行い、夜間低血糖が生じていないかに注意する。



糖尿病の薬剤選択(図2)⁶⁾

経口薬の選択では、患者の病態、合併症、薬剤の特性、アドヒアランスを考慮する。

①スルホニル尿素(SU)薬：インスリン分泌促進薬として代表的な薬剤で、血糖降下作用は強力である

が、腎障害や肝障害のある高齢者では遷延性低血糖に注意する。

②速効性インスリン分泌促進薬・ α -グルコシダーゼ阻害薬：毎食直前に内服が必要で、認知症高齢者ではアドヒアランスに問題がある。

③チアゾリジン薬：インスリン抵抗性改善薬であるが、ADの認知障害を改善させたとの報告があり、糖代謝以外にも多面的な効果が期待される。しかし認知機能の長期改善効果については、一定の結論に至っていない。浮腫、体重増加、骨折との関連についても注意が必要である。

④DPP-4阻害薬・GLP-1受容体作動薬：インクレチン関連薬は、単独では低血糖のリスクが低いこと、血糖の変動を改善すること、体重減少効果があることなどから、認知症高齢者では理論上は第一選択薬となり得る。しかし現在のところ、インクレチン関連薬で認知症の進行予防ができたとする報告はない。

⑤インスリン：高齢者でインスリン療法が用いられる最も多い対象は、経口薬だけでは管理できない高血糖である。使用する場合は、低血糖のリスクが高いことに十分注意する。近年、多くのインスリン製剤が開発されており、血糖日内変動を参考に投与法を考慮する。インスリン製剤と経口薬を併用する basal supported oral therapy (BOT)は低血糖のリスクが比較的少ないことが報告されている。認知症高齢者では、「インスリン注射を誰がいつ行えるか」という視点からも投与法を計画する。



実践で知識を整理しよう！



事例：70歳、女性。家族構成：夫は身体障害(要介護4)、近隣に娘2人。短期記憶の進行性低下、慣れた場所で道に迷うなどの訴えがあり、神経心理学的検査で記憶・見当識の障害が確認された。生活機能(料理・買い物)の低下がみられることから認知症と診断。さらに、意識障害がないこと、認知症の原因となる疾患がほかにみられないこと、脳画像での海馬領域の脳萎縮、頭頂側頭葉の血流低下があることからADと診断された。糖尿病の評価では、罹病期間が約30年、内因性インスリン分泌は低下していた。

臨床経過：初診時からBOTが行われていたが、次第に間食が増え、HbA1cは9%台にまで悪化した。そこでインスリン強化療法が行われ、HbA1cは一時7%前後まで改善した。しかし意欲低下が進行し、インスリン自己注射が不定期となり、血糖値は再び上昇。そこで短期入院にて食事を1,400kcalに制限すると、血糖は著明な改善を認めた。しかし退院後、再び血糖管理が困難となった。



ワンポイントアドバイス

本例は認知症であるにもかかわらず、家族の協力を得て、強化インスリン療法が行われた。しかし十分な血糖管理は得られなかった。このように治療に難渋する例は多い。本例ではさまざまな治療介入により急性代謝失調は回避され、認知機能は1年以上維持された。認知症でも糖尿病治療をあきらめてはならない。介護者負担や社会的状況への配慮など、多くの課題を考慮するため、包括的なチーム医療が必要である。

参考文献

- 1) 櫻井 孝：治療とケア—糖尿病治療薬による認知症治療への期待. 月刊糖尿病, 4 (8) : 88-97, 2012.
- 2) 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 (6) : 955-956, 2007.
- 3) Matsuzaki Sasaki K, Tanizaki Y, et al: Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer disease: the Hisayama study. *Neurology*, 75 (9) : 764-770, 2010.
- 4) Ohara T, Doi Y, Ninomiya T, et al: Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama study. *Neurology*, 77 (12) : 1126-1134, 2011.
- 5) 井藤英喜：高齢者糖尿病の治療指針. プラクティクス, 26 (5) : 496-503, 2009.
- 6) 日本糖尿病学会(編)：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, 南江堂, 東京, 2007.