

図2 血糖管理と認知症の発症予防(文献<sup>9)</sup>より引用)

a. 空腹時血糖値と認知症の相対リスク, b. 負荷後2時間血糖値と認知症の相対リスク.

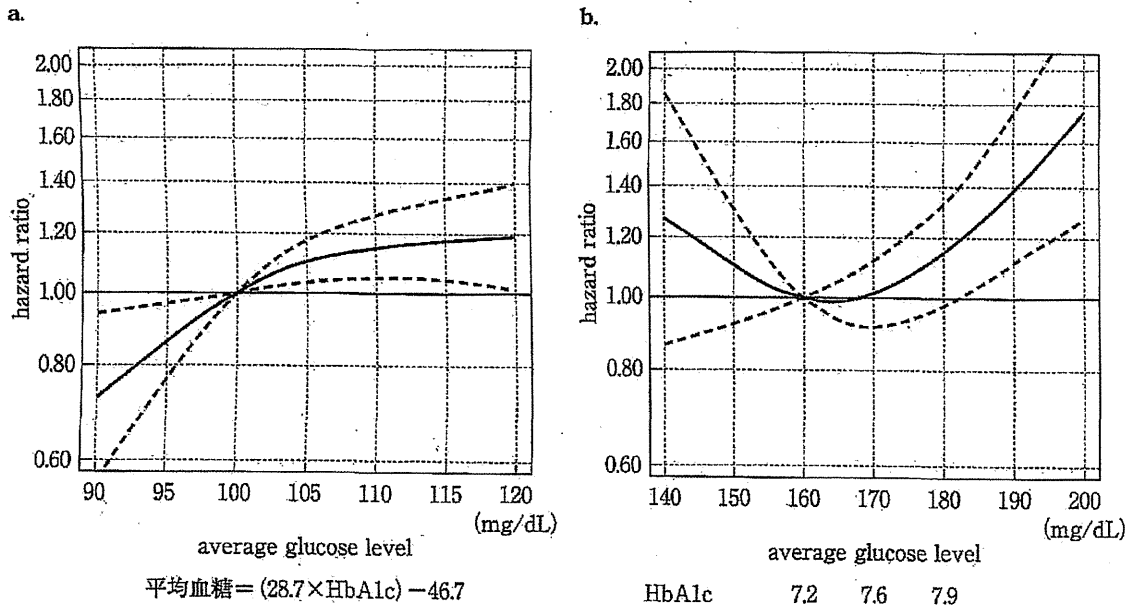


図3 血糖管理と認知症の発症予防(文献<sup>10)</sup>より引用)

a. 非糖尿病(74歳 450/1,724). b. 糖尿病(76歳 74/343).

7.2-7.6%で最も認知症の発症が少なかった(図3)<sup>9)</sup>.

これらの情報をまとめると、高齢者糖尿病の

認知障害・認知症の予防のためには、低血糖を避けること、血糖の変動幅を小さく、高血糖は7%前半までを上限とすることが妥当であると

考えられる。インスリン抵抗性、脳血管障害の治療、更に血圧や脂質異常の管理も必要であろう。

### 3. 認知症を合併した糖尿病の治療

この点についてのエビデンスは乏しい。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考えるのが基本的な考え方である。健全な高齢者糖尿病ではHbA1cを7.0±0.5%を目標とするが、5年以上の生命予後が期待できない例、あるいは虚弱な高齢者では、おおむね8.0±0.5%とすることが共通している<sup>9)</sup>。認知症を合併した高齢者糖尿病が、健常～虚弱のどこに位置するかには議論が残る。しかし少なくともある程度進行した認知症では、身体虚弱が合併しており、HbA1cの目標値を8.0±0.5%とすることは合理的であろう。軽度の認知症の血糖管理目標値については、エビデンスがない。血糖自己測定を行い、夜間低血糖が生じていないか注意する必要がある。

### 4. 糖尿病の薬剤選択

糖尿病治療薬の選択では、患者の病態、合併症、薬剤の特性に加え、社会的状況も考慮することで、実現可能な処方箋を考慮する。インスリン分泌促進薬であるSU剤は、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。速効性インスリン分泌薬や $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬は毎食直前に内服が必要で、認知症高齢者ではコンプライアンスに問題がある。インスリン抵抗性改善

薬であるチアゾリジンはADの認知障害を改善させるとの報告があり期待される。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。ピグアナイド剤については、脳に対する効果はいまだ明確でない。インクレチン関連薬であるDPP-IV阻害薬、およびGLP-1受容体作動薬は、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作用があり、認知症高齢者では理論上は第1選択薬となりえる。動物実験ではGLP-1受容体作動薬は神経保護作用を示すものが多い。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ヒトでの報告はない。

高齢者でインスリン療法が用いられる理由は、経口薬だけでは管理できない高血糖があるためである。低血糖が最も重要な合併症であることは言うまでもない。ADにおける脳内インスリン作用不足を補うため、経鼻インスリン投与が注目されている<sup>10)</sup>。経鼻的に投与されたインスリンは体循環の糖代謝に作用することなく脳内に移行する。最近の報告では、ADの認知機能、生活機能、脳血流の悪化を抑制することが報告されている。我が国では経鼻インスリン投与のデバイスは承認されていない。

### おわりに

認知症は糖尿病の人生最後の合併症である(図1)。認知症を高齢者の病気としてとらえるのではなく、成年期からの糖尿病治療の延長上に考えることが重要である(先制医療)。最近の疫学では、欧米の認知症の発症率は減少しているとの報告もある<sup>11)</sup>。認知症のリスク、特に糖尿病の管理により、将来我が国でも認知症が減少することを期待したい。

### 参考文献

- 1) Sakurai T, et al: Risk factors for a 6-year decline in physical disability and functional limitations among elderly people with type 2 diabetes (J-EDIT). *Geriatr Gerontol Int* 12: 117-126, 2012.
- 2) Cukierman T, et al: Cognitive decline and dementia in diabetes—systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia* 48: 2460-2469, 2005.
- 3) 櫻井 孝: 糖尿病治療薬による認知症治療への期待. *糖尿病* 4(9): 88-97, 2012.
- 4) Matsuzaki T, et al: Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer disease: the Hisayama study. *Neurology* 75: 764-770, 2010.

- 5) Luchsinger J, et al: Improved diabetes control in the elderly delays global cognitive decline. *J Nutr Health Aging* 15: 445-449, 2011.
- 6) Umegaki H, et al: 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 (J-EDIT). *Geriatr Gerontol Int* 12: 110-116, 2012.
- 7) Ohara T, et al: Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama study. *Neurology* 77: 1126-1134, 2011.
- 8) Crane PK, et al: Glucose levels and risk of dementia. *N Engl J Med* 369: 540-548, 2013.
- 9) 井藤英喜: 高齢者糖尿病の治療指針. *プラクティス* 26: 496-503, 2009.
- 10) Craft S, et al: Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 69: 29-38, 2012.
- 11) Larso E, et al: New insights into the dementia epidemic. *N Engl J Med* 369: 2275-2277, 2013.

## 原 著

## 転倒歴のある高齢糖尿病患者の転倒要因の検討

サブレ森田 さゆり<sup>1)</sup> 高梨 早苗<sup>1)</sup> 嶋田 佳代子<sup>1)</sup> 川嶋 修司<sup>2)</sup>  
 細井 孝之<sup>3)</sup> 櫻井 孝<sup>4)</sup> 徳田 治彦<sup>5)</sup> 原田 敦<sup>6)</sup>

- 1) 国立長寿医療研究センター看護部  
 2) 国立長寿医療研究センター内分泌・代謝内科、高齢者総合診療科  
 3) 医療法人財団健康院健康院クリニック  
 4) 国立長寿医療研究センターもの忘れセンター  
 5) 国立長寿医療研究センター臨床検査部  
 6) 国立長寿医療研究センター病院長

## 要 約

**【目的】** 高齢糖尿病患者における転倒要因を検討する。

**【方法】** 対象者は、糖尿病外来に通院する65歳以上の高齢糖尿病患者300名である。転倒予測スコア (Fall risk index : FRI) 21項目と厚生労働省が高齢者の介護予防のために提案している基本チェックリスト (Kihon check list : KCL) 21項目を用い、KCL総合点に基づいて虚弱判定 (虚弱あり : KCL8以上、虚弱なし : KCL0-7)を行った。転倒の有無による2群間の臨床項目の差異はMann-Whitney U testで解析し、転倒の有無と糖尿病関連項目との関連性はロジスティック回帰分析で検討した。

**【結果】** 全対象者300名のうち、転倒あり群は94名、転倒なし群は206名であった。転倒群では、高齢で低身長、網膜症・腎症の合併が多く、低血糖の頻度が高く、認知症と虚弱の合併が多く、糖尿病罹患歴が長期であり、HbA1c高値、eGFR低値、Mini-Mental State Examinationの成績が悪かった。多重ロジスティック回帰分析で、転倒と有意な関連性がある項目として、年齢と低血糖が抽出された。

**【考察】** 高齢糖尿病患者においては、低血糖の回避が転倒事故の防止に重要であると考えられた。

**【結論】** 高齢糖尿病患者においては、加齢と低血糖が転倒との関連要因であった。

**キーワード** 転倒, 虚弱, 糖尿病, 転倒スコア, 基本チェックリスト

## I 緒言

高齢者の糖尿病は、糖尿病がない人に比べ転倒しやすく、転倒の危険因子を多く有している。糖尿病患者の高血糖と低血糖は、転倒に影響を及ぼすといわれている。

2010年度の国民生活基礎調査では<sup>1)</sup>、介護が必要になった原因を年齢階層別 (65～74歳、75～84歳、85歳以上) に調査している。65～74歳の前期高齢者、特に男性では、脳血管疾患による者の割合が多い。しかし、75～84歳、85歳以上の群になると脳血管障害による割合は低下し、「認知症」「骨折・転倒」「高齢による

衰弱」を原因とする割合が増加している。特に85歳以上の群においては、「高齢による衰弱」が男女とも多く、男性で23.8%、女性で24.8%に及ぶ。フレイル (虚弱) の定義は、いまだ定まっていないが加齢に伴う複数の要因により、心身の機能が低下した状態と考えられる。基本チェックリスト (Kihon check list : KCL) は、介護予防プログラムのために作成されたチェックリストである。KCL総合得点は、Cardiovascular Health Study (CHS) に基づく虚弱項目数と強い関連を示すことから、虚弱の評価候補となる可能性が提唱されている<sup>2) 3)</sup>。

連絡先：独立行政法人 国立長寿医療研究センター看護部

〒474-8511 愛知県大府市森岡町源吾 36-3

TEL : 0562-46-2311 FAX : ■■■■ - ■■■■ ■■■■ e-mail : mme.sayu@ncgg.go.jp

受付日 : 2014.2.28 受理日 : 2014.5.5

一方、2012年の国民健康・栄養調査でヘモグロビンA1c (HbA1c) の値が6.1%以上、または、質問紙において「現在糖尿病の治療を受けている」と答えた糖尿病が強く疑われる人や、HbA1cの値が5.6%以上、6.1%未満の糖尿病予備軍が合わせて2,050万人と推計された。近年、糖尿病が強く疑われる人の割合は、増加している<sup>4)</sup>。

70歳以上の高齢者において、男性では23.2%、女性では16.7%の割合で糖尿病が強く疑われる。高齢糖尿病患者の臨床像は多様であり、日常生活動作 (activity of daily living: ADL) が自立した元気な高齢者から、寝たきり高齢者まで幅が広い。また糖尿病の罹患期間、血糖管理、血管合併症、合併する老年症候群もさまざまであり、治療においては個別の管理目標値を設定することが推奨されている。

高齢糖尿病患者においても管理が求められるため、生命予後のみならず、生活機能を考えた治療が求められる。この点に関して、転倒は自立を損なう主要な原因であり、糖尿病における転倒関連因子を明らかにすることは重要であると考えられる。これまで、神経障害のある糖尿病患者は、バランス障害、起立性低血圧、下肢筋力の低下をきたし、姿勢・歩行障害をきたすことが知られている<sup>5)</sup>。また糖尿病性網膜症による神経障害も転倒の原因となる。糖尿病患者の転倒と低血糖の関連について、荒木らは、低血糖の減少とともに、転倒・骨折の頻度、転倒予測スコア (Fall Risk Index: FRI) が減少していたことを報告している<sup>6) 7)</sup>。しかしながら、65歳以上の糖尿病患者を対象者とした、包括的な転倒要因の解析は知り得た限りみられなかった。そこで我々は、高齢糖尿病患者における転倒要因の検討を目的として本研究を行った。

## II 方法

### 1. 対象

対象は、国立長寿医療研究センター・糖尿病外来に通院し (2012年6月～9月)、研究参加への同意が得られた、65歳以上の高齢糖尿病患者300名 (男性149名女性151名) である。介護保険サービスを利用しているものは、除外した。

### 2. 基本チェックリスト (KCL) による虚弱の判定基準

KCLは、厚生労働省の、特定高齢者把握事業において、①特定高齢者となる可能性がある「特定高齢者」を選定し、②特定高齢者が参加する介護予防プログラムの判定のために作成した。平成18年より、全国の地域包括支援センターで運用されており、運動・転倒 (5項目)、

手段的日常生活動作 (3項目)、認知症 (3項目)、うつ (5項目)、低栄養状態 (2項目)、口腔機能 (3項目)、社会的ADL (4項目) の計25項目より構成される。

虚弱評価として国際的に使用されているFriedらの基準と総合得点 (#1～#25) の関連性について、KCLの該当項目数は、CHS基準の項目数と有意に相関すること、またKCL8点以上を虚弱のカットオフ値にした際、Friedらの基準による虚弱とよく一致することが報告されている (感度0.88、特異度0.85)<sup>2) 3)</sup>。そこで、KCLの総合得点に基づく虚弱判定 (虚弱あり: KCL8点以上、虚弱なし: KCL0～7点) を行った。

### 3. 調査項目

1) 患者背景: 年齢、性別、身長、体重、BMI (Body Mass Index)、収縮期血圧、拡張期血圧、虚血性心疾患の有無、うつ病の有無、認知症の有無、骨粗鬆症の有無、Mini Mental State Examination (MMSE) の成績を診療記録から得た。鳥羽ら<sup>8)</sup>が開発した自記式の転倒リスク評価である、身体能力 (8項目)、老年症候群 (8項目)、環境因子 (5項目) の21項目の質問紙からなるFRIとKCL25項目を実施した。

2) 糖尿病関連項目: 糖尿病罹患歴、治療法 (運動・食事療法のみ、経口糖尿病薬の使用、インスリン治療、インスリン治療と経口糖尿病薬の併用)、糖尿病最小血管障害、HbA1c値、糸球体ろ過量推算値 (estimated glomerular filtration rate: eGFR)、低血糖について調査した。糖尿病性網膜症、腎症は「糖尿病療養指導の手引<sup>9)</sup>」に従い分類した。糖尿病性神経障害は、アキレス腱反射の低下、神経伝導速度の低下、自覚症状により臨床的に神経障害ありと診断され、そのことがカルテに記述がされている場合に神経障害ありとした。

低血糖の有無は、過去1か月以内に行われた血糖自己測定において、空腹時血糖が80mg/dL以下が2回/月以上、もしくは低血糖の自覚症状を患者本人が自覚した場合に、低血糖ありとした。

### 4. 亀背 (円背) の定義

Wall-occiput test<sup>10)</sup>にて診断し、陽性と判断された場合に円背ありとした。

### 5. 統計解析

転倒の有無による2群間の臨床項目の差異は、Mann-Whitney U test、カイ二乗検定で解析し、過去一年間の転倒の有無と血糖コントロール状況、治療方法、糖尿病合併症、糖尿病関連項目との関連性は、ロジスティック回帰分析 (ステップワイズ法) で検討した (有意水準5%)。また、転倒の有無を独立変数とし、従属変数に年齢、性別、BMI、治療法、網膜症、腎症、神経障害、

低血糖、HbA1c 値、eGFR 値、虚血性心疾患、脳梗塞、うつ病、認知症、骨粗鬆症、糖尿病罹患歴、MMSE として単回帰分析を行った。転倒の有無と相関の強かった項目は外したうえで、5%水準で有意な項目をロジスティック回帰分析(ステップワイズ法)し、オッズ比(Odds ratio:OR)とその95%信頼区間(95% confidence interval:CI)を算出した。統計解析には、SPSS ver.19を使用した。

6. 倫理的配慮

国立長寿医療研究センター倫理利益相反委員会の承認を得て実施した(倫理審査番号No.475)。調査したデータは匿名化し鍵のかかる所で保管した。調査項目はカルテから調査し、データ解析にのみ使用した。本研究は診察時にFRIとKCLを聞き取り調査し、文書にて説明し研究の同意を得た。

III 結果

対象者300名の属性は、年齢(平均±SD)は73.8±6.1歳、身長(同)は155.6±8.8cm、体重(同)は55.9±11.1kg、糖尿病平均罹病期間(同)は11.5±9.8年であった。過去一年間転倒の既往は、95名が転倒あり、205名が転倒なしに分類された。年齢(平均±SD)は、転倒あり群が75.5±6.6歳、転倒なし群73.1±5.7歳であり、その差は有意であった(表1)。転倒あり群vs転倒なし群のFRIスコア(10.1±4.5vs6.4±3.5)とKCLスコア(10.6±5.4vs4.9±4.4)であった(p<0.001)。

対象者の背景因子である、年齢、性別、身長、体重、

BMI、血圧値、虚血性心疾患、脳梗塞、うつ病、骨粗鬆症、認知症、MMSE 値、円背を転倒の有無別に表1に示した。同様に、転倒の有無別に、糖尿病関連項目である、糖尿病罹患歴、治療法、網膜症、神経障害、腎症、低血糖、HbA1c 値、eGFR 値、KCL で判定した虚弱について、転倒の有無別にみた糖尿病関連項目として表2に示した。

転倒あり群は、転倒なし群に比較して、年齢が高く、身長が低く、円背があり、認知症を有し、MMSE 値が低いという傾向が観察された(p<0.05)。また、糖尿病関連項目においては、転倒あり群は転倒なし群に比較して、低血糖の頻度が高く、糖尿病罹患歴が長く、網膜

表1 対象者の臨床背景

	転倒あり (n = 95)	転倒なし (n = 205)	p
年齢(歳)	75.5 ( 6.6)	73.1 ( 5.7)	0.005
性別:男/女	40/55	109/96	0.075
身長(cm)	153.5 ( 8.8)	156.5 ( 8.7)	0.011
体重(kg)	55.5 ( 2.3)	56.1 (10.5)	0.530
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	23.4 ( 4.2)	22.8 ( 3.7)	0.254
収縮期血圧(mm/Hg)	135.8 (18.4)	134.1 (17.6)	0.085
拡張期血圧(mm/Hg)	74.8 (11.7)	78.5 (13.8)	0.441
虚血性心疾患	16 (16.8)	33 (16.1)	0.868
脳梗塞	12 (12.6)	24 (11.7)	0.849
うつ病	3 ( 3.2)	5 ( 2.4)	0.711
骨粗鬆症	27 (28.4)	82 (40 )	0.054
認知症	23 (24.2)	26 (12.6)	0.018
MMSE(点)	24.7 ( 3.2)	25.6 ( 3.6)	0.044
円背	16 (44.4)	22 (23.2)	0.030

BMI: Body Mass Index  
MMSE: Mini Mental State Examination  
Average (SD) n (個数) 比率 (%) 有意水準 p < 0.05

表2 転倒の有無別にみた糖尿病関連項目

項目	分類	転倒あり (n = 95)	転倒なし (n = 205)	p
糖尿病罹患歴(年)		13.7 (10.4)	10.5 ( 9.5)	< 0.001
治療法 n (%)	食事・運動	22 (23.2)	57 (27.8)	0.459
	経口薬	48 (50.5)	118 (57.6)	0.327
	インスリン	14 (14.7)	17 ( 8.3)	0.078
	インスリン+経口薬	11 (11.6)	13 ( 6.3)	0.222
網膜症 n (%)	網膜症なし	44 (46.3)	129 (62.9)	0.004
	単純	24 (25.3)	45 (22 )	0.287
	前増殖	14 (14.7)	20 ( 9.8)	0.130
	増殖	13 (13.7)	11 ( 5.4)	0.003
神経障害 n (%)		44 (46.3)	73 (35.6)	0.077
腎症 n (%)	I	25 (26.3)	82 (40 )	0.049
	II	45 (47.4)	82 (40 )	0.387
	III	14 (14.7)	33 (16.1)	0.058
	IV	8 ( 8.4)	6 ( 2.9)	0.018
	V	3 ( 3.2)	2 ( 1.0)	0.143
低血糖 n (%)		24 (25.3)	24 (11.7)	0.004
HbA1c %		7.2 ( 1.2)	6.9 ( 1.1)	0.024
eGFR, ml/min/1.73m <sup>2</sup>		58.5 (19.5)	63.8 (18.5)	0.010
虚弱 n (%)		59 (62.1)	49 (23.9)	< 0.001

HbA1c: Hemoglobin A<sub>1c</sub>  
eGFR: estimated glomerular filtration rate  
Average (SD) n (個数) 比率 (%) 有意水準 P < 0.05

症や腎症を有し、それぞれ病期も進行し、HbA1c 値が高く、eGFR 値が低く、虚弱を有していた ( $p < 0.05$ )。目的変数を転倒の有無とし、糖尿病関連項目を説明変数としたロジスティック回帰分析の結果から、年齢、低血糖が転倒の発生を予測する因子として抽出された (表 3)。

FRI においては、そのほとんどのリスク項目が、転倒群で高値であった。体力要因は、その中でもすべてのカテゴリにおいて有意に関連していた ( $p < 0.001$ )。疾病要因においては、「転ばないかと不安になる」が全体の約半数 (49%) において「はい」と答えていた (表 4)。

さらに糖尿病の因子と転倒との関連を調べるため、FRI の体力要因、疾病要因の各項目と糖尿病の臨床指標との関連をロジスティック回帰分析 (年齢、性別、BMI、で調整) で検討した (表 5)。「つまづくことがある」の項目に対し低血糖が抽出され、「1km くらい歩くのが不可能」の項目に対し円背、年齢、BMI が抽出され、「片足で 5 秒くらい立っていることが不可能」の項

表 3 転倒の予測因子

	B	95%CI	P
年齢	1.063	1.019-1.108	0.004
女性	1.589	0.953-2.649	0.076
BMI	1.052	0.986-1.121	0.125
低血糖	2.395	1.244-4.613	0.009
骨粗鬆症	1.705	0.905-3.214	0.099

ステップワイズ法 (変数増加法) によるロジスティック回帰分析でモデルに採択された変数  
有意水準  $P < 0.05$

表 4 転倒の有無と転倒スコア 21 項目

項目	転倒あり (n = 95)	転倒なし (n = 205)	p
1 つまづくことがある	72 (75.8)	92 (44.4)	< 0.000
2 手すりにつかまらなると、階段の上り下りが不可能	58 (61.1)	44 (21.6)	< 0.000
3 歩行速度が遅くなってきた	69 (72.6)	101 (49.3)	< 0.000
4 横断歩道を背のうちに渡りきることが不可能	37 (38.9)	26 (12.7)	< 0.000
5 1km くらいを続けて歩くことが不可能	44 (46.3)	40 (19.6)	< 0.000
6 片足で 5 秒くらい立っていることが不可能	44 (46.3)	44 (21.5)	< 0.000
7 杖を使っている	38 (40.0)	20 (9.8)	< 0.000
8 タオルを固く絞ることが不可能	25 (26.3)	15 (7.3)	< 0.000
9 めまい、ふらつきがある	35 (36.8)	49 (23.9)	0.013
10 背中が丸くなってきた	43 (45.3)	68 (33.2)	0.063
11 ひざが痛む	41 (43.2)	59 (28.8)	0.011
12 目が見えにくい	60 (63.2)	100 (48.8)	0.010
13 耳が聞こえにくい	50 (52.6)	75 (36.6)	0.006
14 物忘れが気になる	51 (54.7)	82 (40.0)	0.024
15 転ばないかと不安になる	75 (78.9)	74 (36.1)	< 0.000
16 毎日お薬を 5 種類以上飲んでいる	63 (66.3)	76 (37.1)	< 0.000
17 家の中で歩くと暗く感じる	20 (20.1)	13 (6.3)	< 0.000
18 廊下、居間、玄関によけて通る物が置いてある	26 (27.4)	42 (20.5)	0.155
19 家の中に段差がある	63 (66.3)	116 (56.6)	0.234
20 家で階段を使う	39 (41.1)	113 (55.1)	0.013
21 生活上家の近くの急な坂道を歩く	25 (26.3)	62 (30.2)	0.535

転倒あり群 vs 転倒なし群の FRI スコア ( $10.1 \pm 4.5$  vs  $6.4 \pm 3.5$ )  
平均値 (%) 有意水準  $P < 0.05$

目に対し治療法、年齢が抽出され、「目が見えにくい」の項目に対し、HbA1c が抽出され、「転ばないかと不安になる」の項目に対し治療法がそれぞれ抽出された。

#### IV 考察

本研究で、転倒の有無から高齢糖尿病患者の転倒要因を検討し、関連のある因子が明らかになった。今回の症例において、転倒と低血糖が関連し、血糖のコントロール不良も転倒に関与していた。多変量解析の結果、もっともオッズ比が高かったのが低血糖であり、このことから、高齢糖尿病患者の転倒を予防するためには、低血糖の回避が第一に重要と考える。荒木ら<sup>6)</sup>の縦断研究において、160 名の糖尿病患者の転倒の要因を追跡調査した結果、低血糖が減少することにより、転倒・骨折・転倒予測スコアの減少がみられた。今回の研究は、横断研究であるため、さらに縦断的に介入研究を行う必要があるが、高齢糖尿病患者の転倒の要因としては、矛盾しない結果であった。糖尿病外来における血糖自己測定の結果をモニタリングし、低血糖の早期発見を行うとともに、低血糖を予防する指導が必要であると考える。内服患者においては、血糖のモニタリングが難しく、患者が気付かずに低血糖になっているケースも考えられる。そのため、低血糖が起こっていると考えられる患者に際しては、外来での血糖測定器の貸し出しなどにより、計画的に深夜、早朝の血糖の変動を確認する必要があるものと考えられた。Nelson らの研究においては、75 歳以上

表5 転倒スコアのカテゴリに関連する糖尿病の項目

FRI項目	糖尿病関連項目	B	95%CI	p
1 つまづくことがある	低血糖	2.048	1.060-3.956	0.033
5 1km くらい歩くのが不可能	円背	2.028	1.024-4.016	0.043
	年齢	1.112	1.063-1.163	0.000
	BMI	1.102	1.030-1.179	0.005
6 片足で5秒くらい立っていることが不可能	治療法	1.588	1.152-2.190	0.005
	年齢	1.139	1.085-1.196	0.000
12 目が見えにくい	HbA1c	1.415	1.081-1.846	0.011
15 転ばないかと不安になる	治療法	1.319	1.008-1.727	0.004

年齢、性別、BMIで調整したロジスティック回帰分析（ステップワイズ法）において選択された糖尿病関連項目有意水準  $P < 0.05$

の111人の高齢者において、虚弱と非虚弱間でHbA1cが7%以下であると転倒頻度が高くなり、厳格な血糖コントロールを行うと低血糖が誘発され転倒回数が高齢者では増えると報告している<sup>11)</sup>。今回の症例においても、転倒と虚弱のとは有意な関連を示しており ( $p < 0.001$ )、Nelsonらの研究と同様に、転倒の既往のある患者は、虚弱を有し低血糖が関与した結果であり、糖尿病が転倒の独立した危険因子と考えられる。薬剤（スルホニル尿素）により、低血糖が起きた場合は、ブドウ糖の摂取などの対処法を指導していく必要があり、高齢者において自覚に乏しい早朝、睡眠中の低血糖の調査を薬剤内服中の患者にも行う必要が考えられる。転倒スコアのカテゴリに関連する糖尿病関連項目における表5の結果から、高齢糖尿病患者は低血糖があるとつまずきやすく、円背があると1km くらい歩くのが不可能な状態であり、加齢とBMIの増加により、転倒リスクは上昇する。糖尿病の治療をしているとバランス感覚が悪く、転倒に対する不安を持っていた。HbA1c値が高い人ほど、網膜症が進み、目が見えにくくなることで糖尿病による治療や合併症が転倒を引き起こしている可能性が高いと考えられる。今後もFRIの手帳を1回/年に配布し、糖尿病が転倒の危険因子であることを指導していく必要がある。

森田ら<sup>5)</sup>の横断研究において、糖尿病患者の神経障害がバランスに影響し転倒の要因になっていると報告している。今回のわれわれの研究においては、神経障害が予測因子として抽出されなかったが、転倒の有無と糖尿病罹患歴が関連していることから、転倒ありの患者において、神経障害の診断がされていない者がいる可能性も否定できない。今後は外来において、しびれなどの自覚症状の問診も必要であると考え。今回、糖尿病罹患歴が転倒の予測因子として抽出されなかったのは、糖尿病罹患歴と治療法、腎症、神経障害、網膜症、虚血性心疾患、低血糖、HbA1cそれぞれの関連が深かったため

と考えられる ( $p < 0.001$ )。齊藤ら<sup>12)</sup>、1381人の高齢者を対象として調査を行い、80歳以上の高年齢、長座位立ち上がり時間、生活機能10点以下、もの忘れあり、糖尿病の既往が将来の要介護認定を予測する因子として示唆されたと報告している。また、2010年の国民生活基礎調査のうち、要介護状態に至った原因として、「高齢による衰弱」の割合が増え、実質的に虚弱による介護保険の導入が余儀なくされている。多くの糖尿病患者は、HbA1cを7%以下でコントロールすることが望ましいが、虚弱な高齢者では、HbA1c8%とすることが提案されている<sup>13)</sup>。すなわち、緩やかなコントロールが高齢糖尿病患者に適していると考え、血糖コントロールが不良な状態においても転倒が誘発することを視野に入ると、高齢糖尿病患者個々にあったコントロールの指標が必要である。今回の症例においては、後期高齢者に入り「高齢による衰弱」に該当する時期にあり、虚弱の判定が必要な時期と考えられる。転倒あり群は網膜症、腎症、認知症、低血糖、円背の合併症と虚弱を有し、年齢と関連していた。本研究は、FRIとKCLの調査も行っており、転倒の有無とKCL25項目中、24項目と有意差があり、転倒の予測にKCLが有用であると考え、高齢糖尿病患者は、虚弱になる要因も多く有している。鳥羽らが開発したFRIを使用した先行研究において、糖尿病群、非糖尿病群で比較すると、糖尿病患者のFRIスコアは、対照と比較して高値であった ( $10.2 \pm 3.1$  vs  $8.5 \pm 3.7$ ,  $p < 0.05$ )<sup>8)</sup>。FRIは、転倒リスク評価として作成されたものであるが、転倒の有無にかかわらずADL低下を予測することが報告されている<sup>14)</sup>。糖尿病患者では、FRIが高値であり、さらに転倒群は要介護のリスク患者であると考えられる。

高齢糖尿病患者は、年間に18~78%の割合で転倒し、糖尿病がない人と比較して1.5~3倍転倒しやすいと報告されている<sup>15)</sup>。転倒の有無と虚弱を示すKCL24項目の間に有意な関連が示され、本症例における転倒歴



のある高齢糖尿病患者は、虚弱の因子を多く有し、年齢や性別、BMIを調整しても年齢が抽出されたことから、高齢糖尿病患者への転倒予防介入が必要である。高齢糖尿病患者においては、糖尿病合併症、身体能力の低下、血糖コントロール、機能低下、薬物の増加や階段を使う環境などの要因を有しているため、適切な運動療法、栄養や心理サポート、個々に合わせた血糖管理、環境整備が必要であると考えられる。今回の研究の限界として、前向き観察研究ではないために、詳しい低血糖の状況が把握できていないことがある。低血糖を予防することで、転倒を回避することが今回の研究で示唆されているが、さらに高齢糖尿病患者への前向き転倒予防の介入の必要性が強く示唆された。

## V 結語

高齢糖尿病患者においては、加齢と低血糖が転倒との関連要因であった。

転倒予防の観点から、外来に通院する高齢糖尿病患者への低血糖の聞き取りと予防指導の強化を行いたい。

## VI 利益相反 (Conflicts of interest)

すべての著者において、申告すべき事項はない。

## 謝辞

本研究に関して、ご指導をいただいた鳥羽研二氏、高道香織氏、大釜典子氏に感謝の意を表します。

## ● 引用文献

- 1) 厚生労働省平成22年国民生活基礎調査の概況、2010。  
入手先<<http://www.e-stst.go.jp/esat/html/GL02100101.html>>、参照 2014-1-30
- 2) 鳥羽研二. 認知症包括的ケアに関する研究、佐竹昭介. Preventive long-term care in Japan: Screening Tool “Kihon Checklist” for the frail elderly. 長寿医療研究開発費、平成23年度総括研究報告書(23-41)、2011.
- 3) 厚生労働省 厚生労働省老健局老人保健課. 平成18年基本チェックリストの考え方、2008. 入手先<<http://www.mhlw.go.jp/topics/2007/03/dl/>

tp0313-1a-11.pdf>、参照 2014-1-30

- 4) 日本糖尿病学会編. 糖尿病合併症とその対策 糖尿病治療ガイド2010. 文光堂、東京、2010、66-77.
- 5) 森田真也ほか. 糖尿病患者の転倒要因として身体バランスに影響する因子の解析. Osteoporosis Japan 18 (3) : 435-438, 2010.
- 6) 荒木厚ほか. 糖尿病患者における転倒-糖尿病合併症 身体能力低下 血糖コントロールとの関連. 医学のあゆみ. 239 (5) : 457-461, 2011.
- 7) 鳥羽研二. 運動器の不安定性に関与する姿勢と中枢制御機能に着目した転倒予防ガイドライン策定研究. 荒木厚. 追跡調査における高齢者糖尿病の低血糖と転倒の関連 厚生労働科学研究費補助金、平成21年度総括・分担研究報告書 (21-長寿-一般-005)、1-6、2010.
- 8) 鳥羽研二ほか. 臨床医に役立つ転倒性発見のための「転倒スコア」(特集:転倒・転落をめぐって). 日本医師会雑誌. 137 (11) : 2275-2279, 2009.
- 9) 日本糖尿病学会編. 糖尿病療養の手引. 株式会社南江堂、東京、2007.
- 10) 折重 肇ほか. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011. 第1版. ライフサイエンス出版株式会社、東京、2011、p19.
- 11) Nelson JM et al. The relationship between glycemic control and falls in older adults. J Am Geriatr Soc. 55 : 2041-2044. 2007.
- 12) 齊藤美恵子ほか. 地域高齢者における要介護認定の予測因子に関する検討. 金沢大学つるま保険学会誌. 30 (2) : 23-31, 2006.
- 13) 櫻井孝. 病因、病態と転倒 糖尿病と転倒 (特集:転倒危険者の早期発見から予防まで 最新のエビデンスから). Geriatr. Med. 47 (6) : 693-696, 2009.
- 14) Ishimoto Y et al. Fall Risk Index predicts functional decline regardless of fall experiences among community-dwelling elderly. Geriatrics & Gerontology International. 12 (4) : 659-666, 2012.
- 15) 荒木厚ほか. 糖尿病. 鳥羽研二監修. 高齢者の転倒予防ガイドライン. 第一版. 株式会社メジカルビュー社、東京、2012、p68-72.

Original

## Characteristics of elderly diabetic patients with a history of falls

Sayuri SABURE MORITA<sup>1)</sup> Sanae TAKANASHI<sup>1)</sup> Kayoko SHIMADA<sup>1)</sup> Syuji KAWASHIMA<sup>2)</sup>  
Takayuki HOSOI<sup>3)</sup> Takashi SAKURAI<sup>4)</sup> Haruhiko TOKUDA<sup>5)</sup> Atsushi HARADA<sup>6)</sup>

1) ■■■■■  
2) ■■■■■  
3) ■■■■■  
4) ■■■■■  
5) ■■■■■  
6) ■■■■■

### Abstract

**[Purpose]** To provide the initial causes of falls among elderly diabetic patients.

**[Method]** Three hundred elderly outpatients this diabetes mellitus aged 65 or over were enrolled in this study. Fall risk index (FRI) and Kihon check list (KCL) were adopted to determine frailty based on KCL score (KCL  $\geq 8$  : with frailty ; KCL  $< 8$  : without frailty), and the targeting patients were divided into these two groups. The difference of clinical components between these two groups were analyzed with a Mann-Whitney U test, then the correlation and relevance between falls and diabetes were examined by the multivariate logistic regression analysis.

**[Results]** Ninety four patients had a history of falls (fallers), while 206 were non-fallers. Statistically significant differences between these two groups were observed in age, height, retinopathy, kidney disease, hypoglycemia, dementia, Frailty, duration of diabetes, HbA1c value, eGFR value and Mini-mental state examination. Independent factors extracted as associated with fall were higher age and hypoglycemia.

**[Consideration]** In the elderly diabetic patients, avoiding hypoglycemia is crucial to prevent falls.

**[Conclusion]** Fall of elderly diabetic patients were significantly associated with higher age and hypoglycemia.

### Keywords

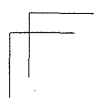
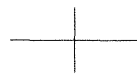
Falls, Diabetes, Fall risk index, Kihon check list, Frailty

Corresponding author at : National Center for Geriatrics and Gerontology

35 Gengo, Morioka-machi Obu City Aichi Prefecture 474-8511, Japan

TEL : +81 56246 2311 FAX : ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ e-mail : mme.sayu@ncgg.go.jp

Received : February 28, 2014 Accepted : May 5, 2014



## II. 低血糖と慢性合併症

### ② 認知症の増加とその背景

櫻井 孝 Takashi Sakurai (国立長寿医療研究センター・もの忘れセンター長)

● key words 糖尿病/認知症/低血糖/予防/治療

#### はじめに

糖尿病は加齢とともに増加する。2012年国民健康・栄養調査では、70歳以上の高齢者で、「糖尿病が強く疑われる人」の割合は、男性で23.2%、女性で16.7%に上る。一方、認知症も加齢とともに増加する。わが国の65歳以上の人口における認知症の有病率は15%（約460万人）と報告されている。認知症の予備軍である軽度認知障害（mild cognitive impairment：MCI）もほぼ同数いるといわれており、全国ですでに800万人の認知障害を有する高齢者が存在する。

近年のメタアナリシスでは、糖尿病は認知症の危険因子であることが示されている<sup>1)</sup>。糖尿病は血管性認知症のみならず、アルツハイマー型認知症（Alzheimer's disease：AD）のリスクでもあることが明らかになってきた。2型糖尿病とADの病態には共通する点が多い。ADの神経細胞では、インスリン抵抗性があることが動物実験で示されており、「ADは3型糖尿病である」との論調すらみられる。ロッテルダム研究では、インスリン使用者では、認知症の発症が約4倍高いことが示された<sup>2)</sup>。その理由はいまだ不明であるが、インスリン使用者には低血糖が多いことから、低血糖の関与は見逃せない<sup>3)</sup>。本稿では、低血糖と脳機能、認知症にフォーカスを当て、最新の知見を含め概説する。

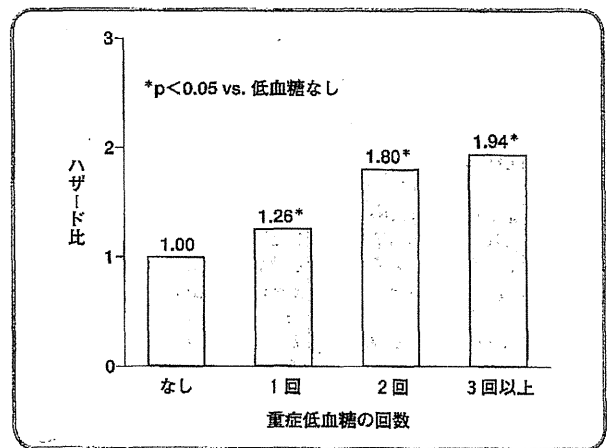


図1. 重症低血糖と認知症の発症

Cox proportional hazard models

補正：年齢、性別、教育、BMI・罹病期間・HbA1cなどの糖尿病因子  
(文献4より引用)

#### I. 低血糖と認知症

低血糖が遅延すると非可逆的な脳機能障害をきたすが、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研究は長らくなかった。

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(図1)<sup>4)</sup>。2003

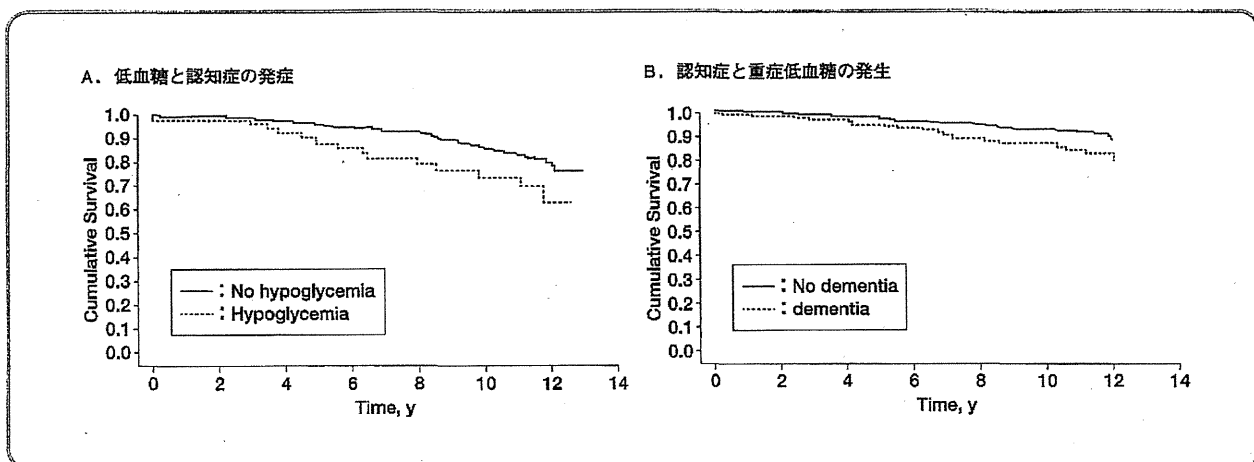


図2. 2型糖尿病における低血糖と認知症の関係

(文献7より引用)

年に記憶障害のない患者を2007年まで追跡観察し、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 (body mass index)、糖尿病の罹病期間、7年間の平均HbA1c、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という。2型糖尿病で重症低血糖が、認知症の発症を増加させることを初めて示した重要な報告である。その後も重症低血糖が、認知症/認知障害のリスクであることを示す結果が4編報告されている<sup>5)-8)</sup>。

低血糖と認知症の関係で重要なことは、認知障害・認知症があると低血糖のリスクも増加することである<sup>7)9)10)</sup>。つまり脳機能が低下した高齢者糖尿病では低血糖の危険性が増しており、重症低血糖が併発すると、さらに脳機能が低下すると考えられる(図2)。

しかし通常の糖尿病の臨床では、重症低血糖はそれほど多くはない。むしろ夜間低血糖、もう少し穏やかな低血糖をしばしば経験する。このようなマイルドな低血糖を繰り返すことで、認知機能が低下し、認知症の発症リスクとなるか否かは不明である。この点について明確なデータを示すことが今後の課題であろう。

## II. 低血糖による神経障害(動物実験)

*In vivo*の実験で低血糖により神経細胞死を誘導し、低血糖による細胞障害の閾値を明らかにすることは容易ではない。生体では低血糖に対するさまざまな防御反応が生じ、血糖は変動する。また神経細胞は通常はブドウ糖を唯一のエネルギー源としているが、ブドウ糖が欠損した状態では、ケトン体などの糖質を利用することが可能となる。

そこで筆者らはグルコース濃度が神経細胞死に及ぼす影響について、ラット海馬の切片培養法を用いた*in vitro*での観察を行った(図3)<sup>11)</sup>。海馬スライスを12日間標準メEDIUMで培養し、2日間10mM、あるいは20mMグルコースにて培養した。さらに14日目から低血糖、高血糖にコンディショニングして、48時間後の神経細胞死をpropidium iodide (PI)の取り込みで観察した。

その結果、2mM以下までグルコース濃度が低下すると細胞死が観察された。一方、30mM以上の高血糖となると細胞死が認められた。ここでADのモデルとして、細胞外液にアミロイドβ(Aβ)を加えると、3mMから神経細胞死がみられた。高血糖側でも20mM以上になると細胞死が誘導された。つまり神経の生存に適したグルコースの濃度は3-25mMまで幅(glucose window)があるのに対して、Aβがあると5-15mMまで狭まることが示された。また低血糖、高血糖による細胞死の機序として酸化ストレスが関与して

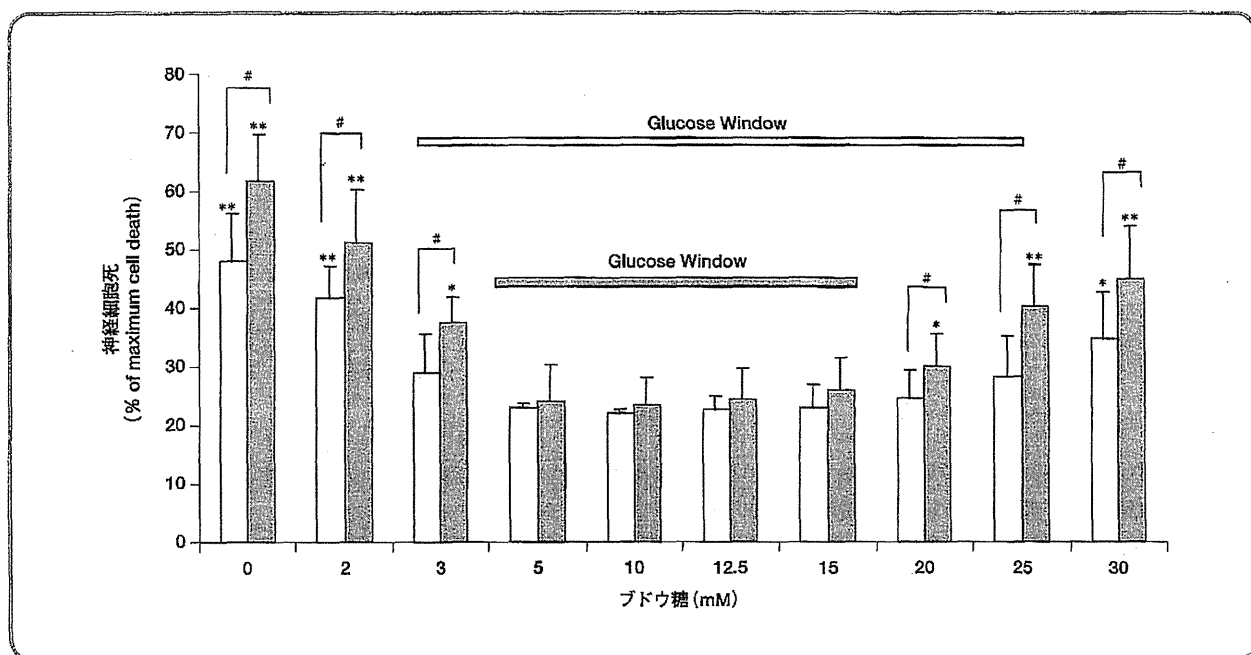


図3. 海馬スライス培養における血糖と細胞死

□: Aβ(-), ■: Aβ(+), \*p<0.05, \*\*p<0.01 vs. ブドウ糖10mM, \*p<0.05 Aβ(-) vs. Aβ(+)

(文献11より引用改変)

いた。低血糖による細胞死にはエネルギー不足による機序がこれまで考えられてきたが、実際には細胞内カルシウム濃度の変動やミトコンドリア機能の破綻による、酸化ストレスの関与が中心であるという<sup>12)</sup>。

さらに細胞外液のグルコース濃度が急激に変動したときの細胞生存について検討した。通常の条件では、細胞外液のグルコース濃度を高血糖(20mM)から2mMまで変動させるとわずかに細胞死が増強された。しかしアミロイドが存在するモデルでは、20mMから5mMまで低下させただけで神経細胞毒性が増強した。5mM(90mg/dL)は正常血糖範囲であり、Aβ存在下ではnormal glucose rangeでも細胞死が生じることが示唆された(図4)。これらの結果は、ADのような脳の器質的な疾患がある場合、低血糖側には神経細胞の生存を許容する範囲(glucose window)は狭まっており、高血糖側には少し余裕があることを示している。ヒトにこれらの血糖幅を適応することはできないが、低血糖を回避するマイルドな管理、また血糖の変動幅も少ない管理が重要であると考えられた。

### Ⅲ. 高齢者糖尿病の血糖管理の在り方

#### 認知症を抑制する血糖管理目標値

認知症の新規発症予防のための糖尿病管理については数編の報告がある。久山町研究では、75g糖負荷試験の成績と認知症発症との関連を調べた。空腹時血糖と認知症発症との間には関連がなかったが、負荷後2時間血糖値が高いとADの発症が高かった。2時間血糖値が140mg/dL以上でADとの関連が示されている<sup>13)</sup>。認知症の発症予防という視点からは、空腹時血糖よりも食後血糖を厳格に管理することが必要である。後期高齢者を主たる対象とした研究では、認知症の発症を抑制するための最も適正なHbA1cの範囲は、7.2~7.6%であった(図5)<sup>14)</sup>。

一方、認知症を合併した糖尿病の管理目標値についてはエビデンスが乏しい。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考えるのが基本的な考え方

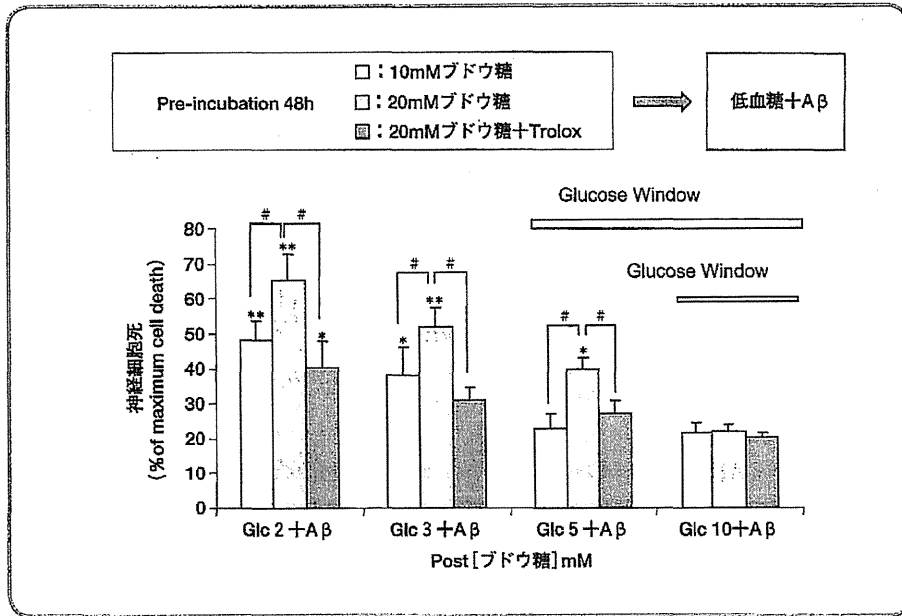


図4. Aβと血糖の急峻な降下における細胞障害

\*p<0.05, \*\*p<0.01 vs. ブドウ糖10mM, #p<0.05 (3群間)

(文献11より引用)

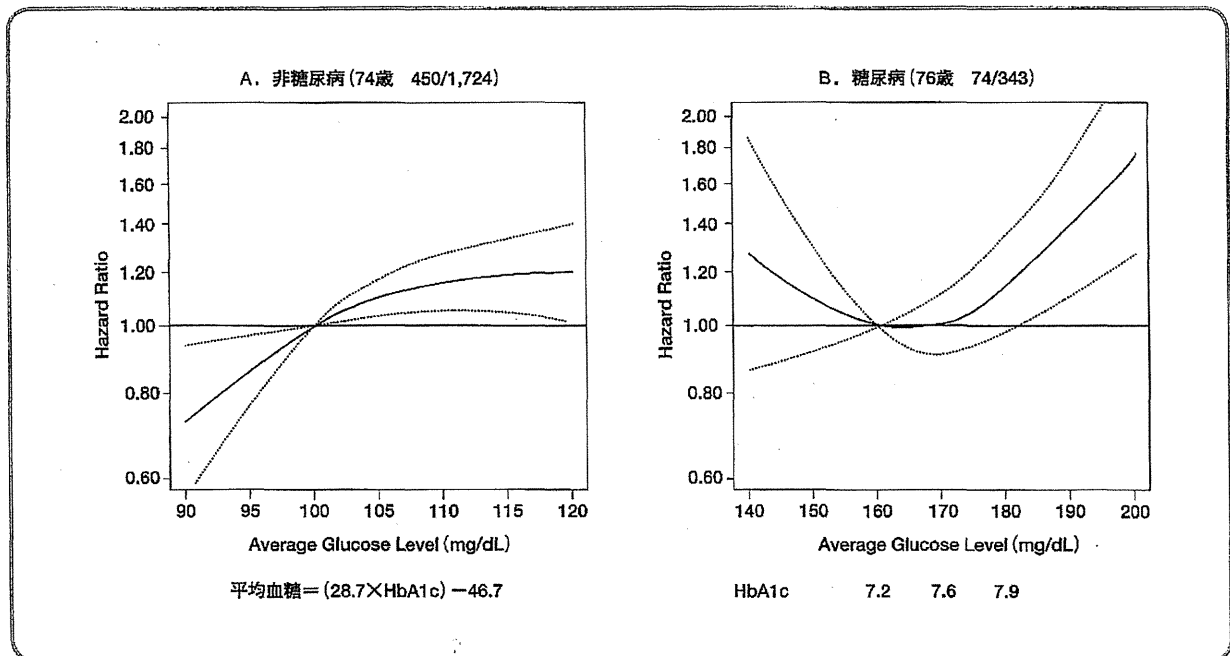


図5. 血糖管理と認知症の発症予防

(文献14より引用)

表. 高齢者糖尿病の管理目標値～世界のガイドライン～

	健常高齢者	虚弱高齢者	
		軽症～中等度	重度
EDWPOP	7.0～7.5%	7.6～8.5%	
米国糖尿病学会	< 7.5%	< 8.0%	< 8.5%
IDF	7.0～7.5%	7.0～8.0% フレイル< 8.5% 認知症< 8.5%	終末期：症候性 高血糖を避ける
日本	< 7.4%	個別に目標を設定	

EDWPOP : European Diabetes Working Party for Older People

ある。健常な高齢者糖尿病ではHbA1c<7.0～7.5% (NGSP) を目標とするが、虚弱な高齢者では8.0%、重度の虚弱では8.5%未満とすることが提唱されている(表)<sup>15),17)</sup>。「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、多剤併用など含めた多次元的な「虚弱」の概念が提唱されている。糖尿病は虚弱の要因を多く併せ持つ。少なくともある程度進行した認知症を合併した高齢者糖尿病では、低血糖を避けることを重視した血糖管理が重要であろう。

血糖の変動を改善する効果があり、脳を守る目的では第一選択薬となりえる。しかし現在のところ、DPP-4阻害薬で認知症の進行予防ができたとする報告はない(DPP-4阻害薬は脳内には移行しにくい)。GLP-1受容体作動薬の効果を検証した基礎研究では、虚血性病変の抑制を含めて、神経保護作用を示すものが多くみられる。最近の臨床研究で、GLP-1受容体作動薬がパーキンソン病の脳機能障害を抑制したとの報告がある。低血糖による神経障害をGLP-1受容体作動薬が保護するかについては不明であるが、今後の研究結果に期待したい。

#### IV. 糖尿病の薬剤選択

低血糖を回避するための薬剤の詳細については、他稿に委ねたい。ここでは脳機能を守る視点から、糖尿病治療薬の可能性、また注意点について述べたい。

インスリン分泌促進薬として代表的なSU薬は、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が必要である。速効型インスリン分泌促進薬やα-グルコシダーゼ阻害薬は毎食直前に内服が必要で、認知症高齢者ではコンプライアンスに問題がある。インスリン抵抗性改善薬であるチアゾリジンはADの認知障害を改善させたとの報告があるが、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。ピグアナイド薬については、長期の使用により認知症の発症が高まるとの臨床報告があり、さらなる検証が必要であろう。

インクレチン関連薬であるDPP-4 (dipeptidyl Peptidase-4) 阻害薬、およびGLP-1 (glucagon-like peptide-1) 受容体作動薬は、単独で使用する限り、低血糖のリスクは低く、また

#### さいごに

糖尿病患者での認知症の予防、また糖尿病に合併した認知症の治療では、低血糖を回避することが重要である。個々の症例において血糖管理目標値を適正に定め、薬物療法を工夫し、包括的なチーム医療できめ細かく指導することが必要であろう。認知症は今や先制医療の対象である。糖尿病患者が高齢者となって認知症となることを予防するため、低血糖を避け、かつ高血糖を適正に管理する糖尿病治療を期待したい。

#### ◎文献

1. Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD : Cognitive decline and dementia in diabetes--systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia* 48 : 2460-2469, 2005
2. Ott A, Stolk RF, van Harskamp F, et al : Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology* 53 : 1937-1942, 1999
3. Tseng CL, Soroka O, Maney M, et al : Assessing potential glycemic overtreatment in persons at hypoglycemic risk. *JAMA Intern Med*



- 174 : 259-268, 2014
4. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, et al : Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 301 : 1565-1572, 2009
  5. Bruce DG, Davis WA, Casey GP, et al : Severe hypoglycaemia and cognitive impairment in older patients with diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia* 52 : 1808-1815, 2009
  6. Lin CH, Sheu WH : Hypoglycaemic episodes and risk of dementia in diabetes mellitus: 7-year follow-up study. *J Intern Med* 273 : 102-110, 2013
  7. Yaffe K, Falvey CM, Hamilton N, et al; Health ABC Study : Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. *JAMA Intern Med* 173 : 1300-1306, 2013
  8. Feinkohl I, Aung PP, Keller M, et al; Edinburgh Type 2 Diabetes Study (ET2DS) Investigators : Severe hypoglycemia and cognitive decline in older people with type 2 diabetes: the edinburgh type 2 diabetes study. *Diabetes Care* 37 : 507-515, 2014
  9. de Galan BE, Zoungas S, Chalmers J, et al; ADVANCE Collaborative Group : Cognitive function and risks of cardiovascular disease and hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes: the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Diabetologia* 52 : 2328-2336, 2009
  10. Feil DG, Rajan M, Soroka O, et al : Risk of hypoglycemia in older veterans with dementia and cognitive impairment: implications for practice and policy. *J Am Geriatr Soc* 59 : 2263-2272, 2011
  11. Wang X, Song X, Takata T, et al : Amyloid- $\beta$  neurotoxicity restricts glucose window for neuronal survival in rat hippocampal slice cultures. *Exp Gerontol* 45 : 904-908, 2010
  12. Suh SW, Gum ET, Hamby AM, et al : Hypoglycemic neuronal death is triggered by glucose reperfusion and activation of neuronal NADPH oxidase. *J Clin Invest* 117 : 910-918, 2007
  13. Ohara T, Doi Y, Ninomiya T, et al : Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama study. *Neurology* 77 : 1126-1134, 2011



筆者プロフィール

櫻井 孝

1985年 神戸大学医学部卒業  
 医学博士。岡崎生理学研究所、米国ワシントン大学（シアトル）薬理学教室で神経科学の研究に従事。帰国後、神戸大学老年内科で認知症の臨床に従事。  
 2010年 国立長寿医療研究センター・もの忘れセンター部長  
 2014年より現職

14. Crane PK, Walker R, Hubbard RA, et al : Glucose levels and risk of dementia. *N Engl J Med* 369 : 540-548, 2013
15. Sinclair AJ, Paolisso G, Castro M, et al; European Diabetes Working Party for Older People : European Diabetes Working Party for Older People 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. Executive summary. *Diabetes Metab* 37 (Suppl 3) : S27-38, 2011
16. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, et al : Diabetes in older adults. *Diabetes Care* 35 : 2650-2664, 2012
17. IDF global guideline for managing older people with type 2 diabetes  
<http://www.idf.org/sites/default/files/IDF-Guideline-for-older-people-T2D.pdf> (2014.6.30)

# 糖尿病と認知症

- 認知症
- 予防
- 糖尿病
- 治療
- 高齢者

Author 櫻井 孝さくらい たかし

国立長寿医療研究センター もの忘れセンター

## Headline

1. 糖尿病は血管性認知症, Alzheimer型認知症の危険因子である.
2. 認知症を合併した糖尿病の脳機能低下には, 認知症疾患と高血糖による代謝性脳症がオーバーラップしている.
3. 糖尿病で認知症を抑制するためには, 低血糖, 高血糖・インスリン抵抗性, 脳血管病変の適正な管理が必要である.
4. 認知症の進展抑制を見据えた糖尿病の包括的管理を行う.

## はじめに

糖尿病と認知症は, 高齢者の common disease である. 近年のメタアナリシスでは, 糖尿病は血管性認知症 (vascular dementia: VaD) および Alzheimer 型認知症 (AD) のリスクであることが確認された<sup>1)</sup>. 今日, 認知症は糖尿病の合併症に位置づけられている.

高齢者糖尿病の診療では, 認知症は避けては通れない. 糖尿病の医師も認知症予防, 早期発見 (気づき), 鑑別診断後の治療に関わることが求められている (図1). 糖尿病と認知症の合併例の治療, 糖尿病治療による認知症の予防が重要である. 本稿では糖尿病と認知症の関係, 認知症の発症予防を考えた糖尿病治療について, 最新の知見を紹介する.

## 糖尿病による認知障害の特徴

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, 前頭葉機能低下が多いが, この認知障害は糖尿病の療養を阻害するほどではない. 糖尿病による認知機能低下の血糖閾値はおおむね 300 mg/dL であり, 可逆性であることが重要である<sup>2)</sup>.

## 糖尿病における認知症の機序

糖尿病に認知症が合併する機序として, 遺伝的素因に加え, 糖尿病の血管性因子, 代謝性因子が促進的に働き認知症の病理が加速すると考えられる (図2).

### 1. 糖尿病とAD病変

高血糖および低血糖は認知症のリスクとなる. また血糖の変動幅が大きいほど認知機能が低下するという. 高インスリン血症は, AD 発症の根幹にかかわる可能性がある. インスリン抵抗性は, 老人斑形成に関連する<sup>3)</sup>. つまり糖尿病患者におけるADの予防には, 低血糖を回避し, 高血糖, インスリン抵抗性, 血管障害を適正に管理することがキーとなる.

### 2. 糖尿病と脳血管病変

糖尿病では脳出血は少なく, 中～小脳梗塞が多発することが多い. 糖尿病の脳卒中発症に対する相対危険は2～3倍で, 脳梗塞の再発率も高い.

糖尿病の VaD を考える時, 大血管病変と小血管病変を分けて考える必要がある. 高齢者では純粋な AD や VaD は少なく, 実際には虚血性病変や AD 病変が様々な割合で混在して

いることが多い(図3)。糖尿病とラクナ梗塞には有意な関連が認められ、相対危険は1.3~2.3倍である。大脳白質病変はMRIのT2強調画像で高信号・T1強調画像で等信号として観察される。ラクナ梗塞も白質病変も、脳内における部位やサイズが認知機能に影響するが、ともに認知症の原因となりえる。

認知症の予防は可能か？

これまでADは高齢者の病気と考えられてきた。しかし脳に沈着するアミロイドはAD発症の20~30年前から蓄積が始まっているという(図4)<sup>2)</sup>。ADは70歳以降に発症する

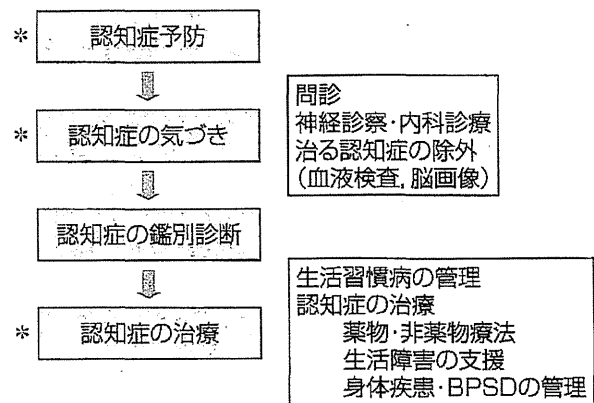


図1 認知症診療における糖尿病医師の役割 BPSD: behavioral and psychological symptoms of dementia

ことが多いが、50歳代から病理変化は生じていることになる。50~70歳という世代は、わが国でも腹部肥満が進行し、耐糖能障害・糖尿病が増える年代に重なる。実際、糖尿病では80歳までインスリン抵抗性は加齢とともに上昇する<sup>4)</sup>。高齢者糖尿病では高インスリン血症を背景として、ADを発症することが想定される。中年期から糖尿病を適正に管理することで、認知症の予防が期待される。

糖尿病治療により認知症を予防する

糖尿病治療により、認知機能の悪化が抑制できたとする報告がある。テレメディシンによるきめ細かい糖尿病治療を行った群では、通常治療群と比較し認知機能の低下が少なく、HbA1c値と認知障害の変化が関連していたという<sup>5)</sup>。

わが国で井藤らにより行われた「高齢者糖尿病を対象にした前向き介入研究(J-EDIT)」では、HbA1cは認知障害の進行と関連する傾向が示された。しかし血圧やHDL-Cなどの脂質代謝の指標と認知機能との関連が示され、動脈硬化因子の包括的な治療が、認知機能を維持するために重要であることが示された<sup>6)</sup>。

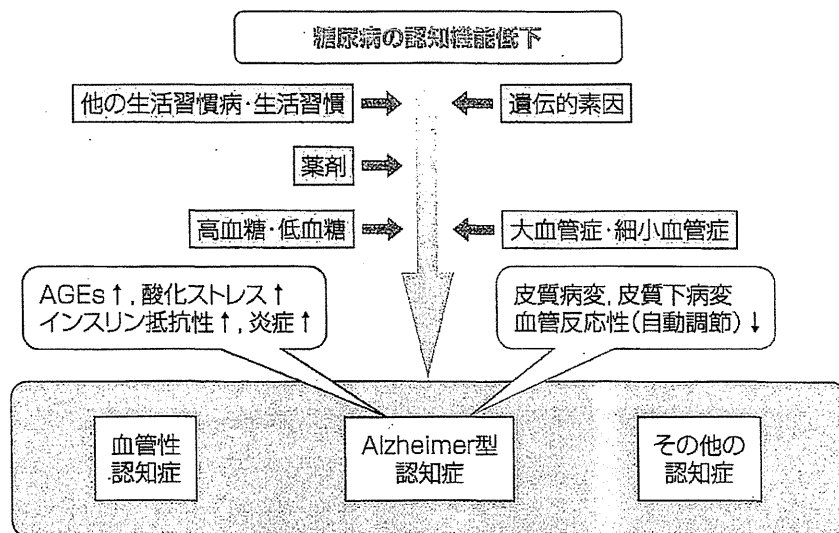
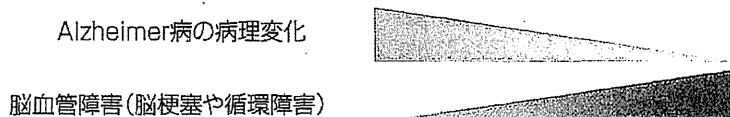


図2 糖尿病における認知症の発症機序

A. Alzheimer型認知症と脳血管障害は様々な程度で混在する



B. 脳血管障害を伴うAlzheimer型認知症の考え方

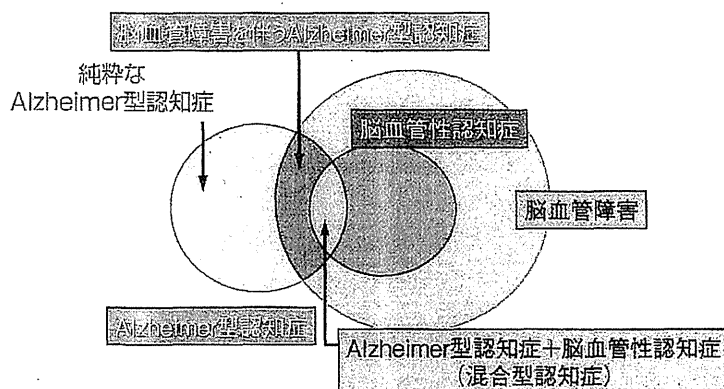


図3 糖尿病における血管性認知症

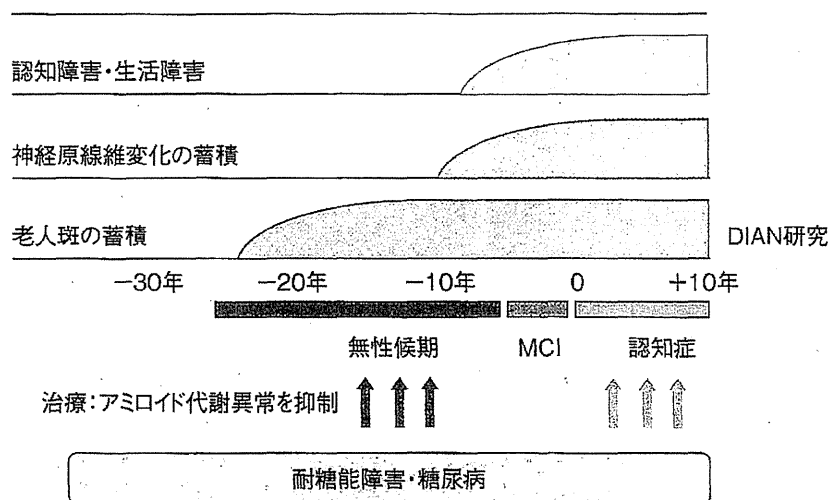


図4 アルツハイマー病の進展過程(仮説)

久山町研究では、75g糖負荷試験の成績と認知症発症との関連を調べており、負荷後2時間血糖値が高いとAD、VaDの発症が高かったという。2時間血糖値が140mg/dL以上でADとの関連が示されている<sup>7)</sup>。つまり認知症発症を予防するためには、かなり厳格な血糖管理が必要と考えられる。高齢者糖尿病を対象にした海外の研究では、HbA1cが7.2%~7.6%で最も認知症の発症が少なかった(図5)<sup>8)</sup>。

これらの情報をまとめると、高齢者糖尿病の認知障害・認知症の予防のためには、低血糖を避けつつ、高血糖はHbA1c 7%前半までを上限とすることが妥当であると考えられる。

#### 認知症を合併した糖尿病の治療

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