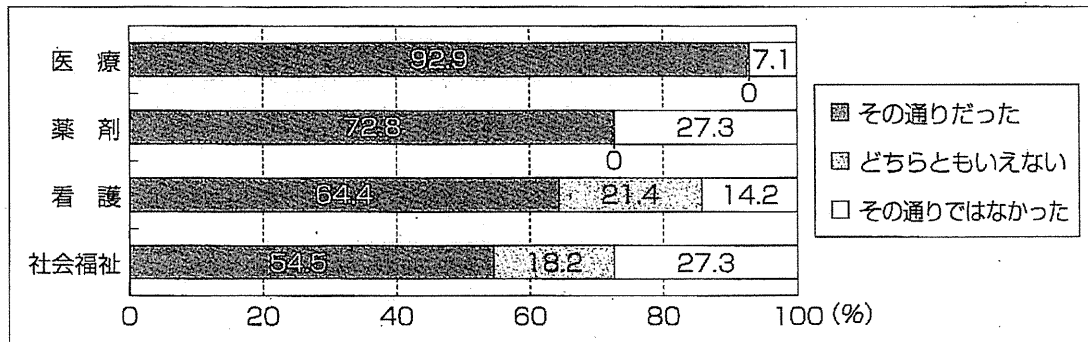


◎患者 (有効回答数 n=14名)



◎家族 (有効回答数 n=42名)

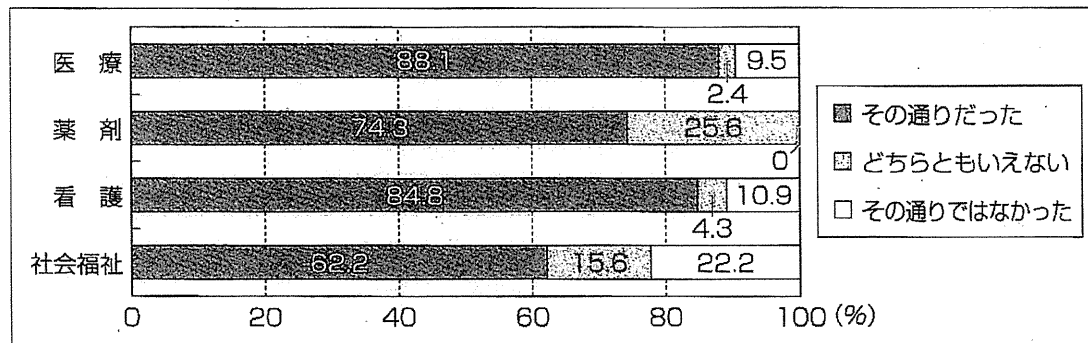
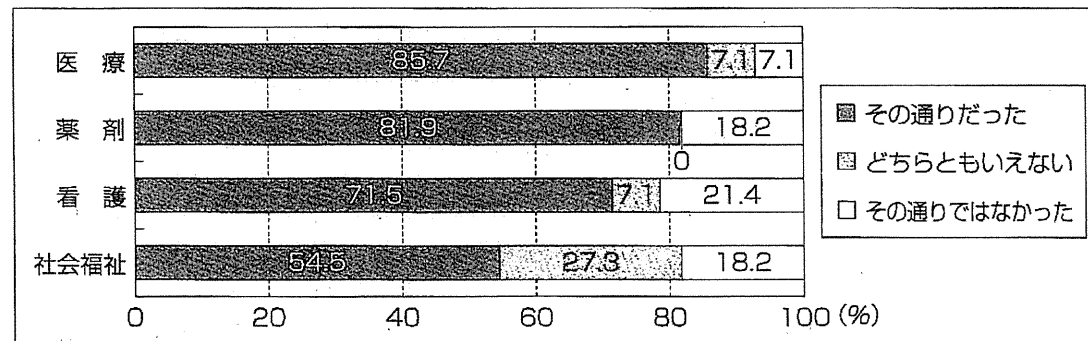


図1 講義内容と認知症理解の可能性

◎患者 (有効回答数 n=14名)



◎家族 (有効回答数 n=42名)

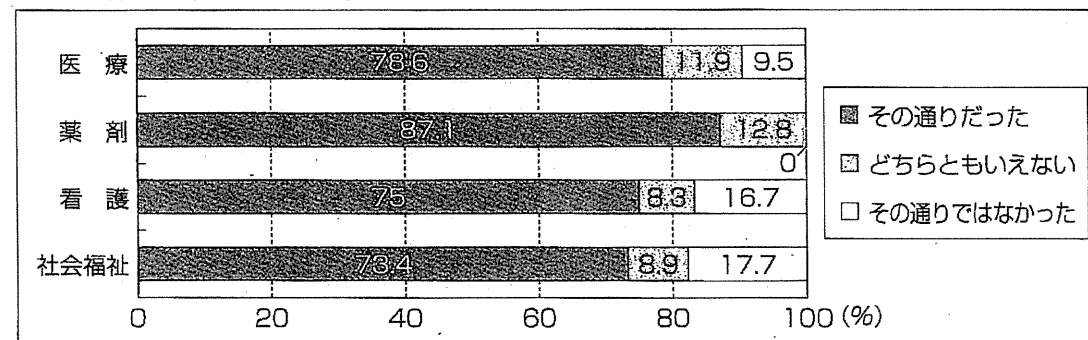
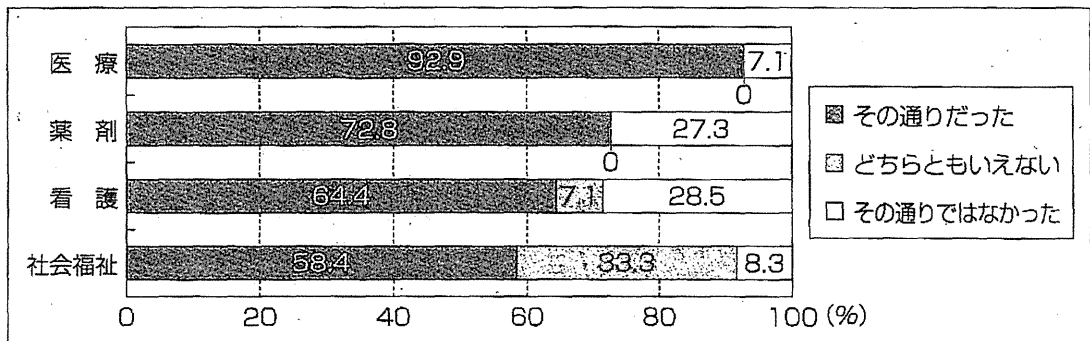


図2 講義内容と生活や介護上の不安や心配解消の関連性

◎患者 (有効回答数 n=14名)



◎家族 (有効回答数 n=42名)

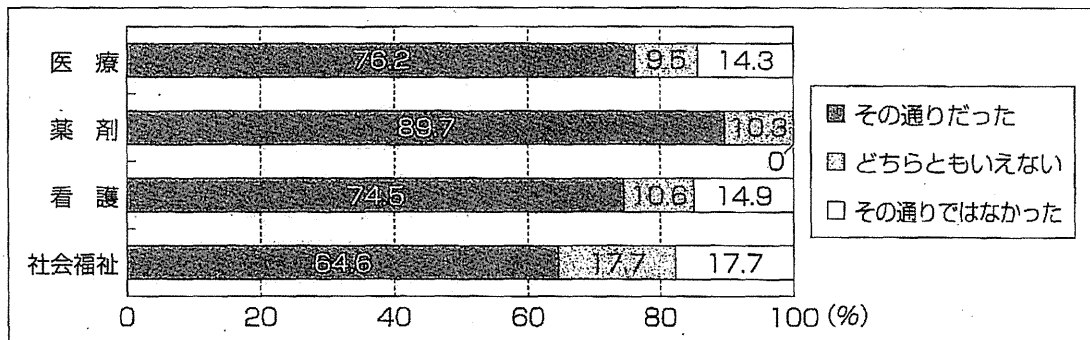


図3 講義内容と生活や介護の意欲向上の関連性

患者は「医療」分野で92.9%、家族は「薬剤」分野で89.7%が「その通りだった」を選択する、非常に高い割合が示された(図3)。

考察

以上により、本プログラム参加者は、認知症に関する多角的な興味関心と学習意欲を有していたといえる。その中心は、「医療」「薬剤」分野であり、認知症の病態や治療薬等の「病識」に該当するものであった。とくに「病気の進行」「治療方法」「薬剤の種類と効果」「認知症の諸症状への対応」など、現在の生活で直面している事態を理解し、それに対応していく術や知識の習得ニーズを有していた。そして、本プログラムの提供により、認知症の理解促進、生活や介護上の不安や心配解消、今後の生活や介護の意欲向上等、参加者の意識や心理が肯定的な状況になっていた。とくに、「医療」「薬剤」分野のプログラムで、患者、家族ともに顕著な結果が示された。これらの結果より、

参加者のニーズに合致したプログラムの提供がなされていたといえる。

一方で、認知症の確定診断がつかない患者とその家族が参加者層の大半を占めていたこと、表2で示した患者のBIやZBIの数値から、基本的日常生活動作に、直接的な支障をきたしていないことが予測された。その結果、病識を中心とした、今後に備えるための「知識の獲得」が最大のニーズであったといえ換えられる。

最後に、本プログラムの今後の課題と意義を挙げる。

まず、課題としては本プログラムのコンテンツの検証がある。認知症が進行性疾患である以上、在宅介護を困難にし、精神病院への長期入院をきたすような潜在的リスクがある。そのため、予後を見すえた知識の獲得が、危機的な状況の回避につながり得るかについて検証が必要である。そして、その結果に基づいた、プログラムの再構築が必要である。

次に、意義についてだが、2点挙げられる。第一に、本プログラムによって患者や家族が主体的に診療や治療に参画する可能性である。これにより、医療提供者側にとっても診療の円滑化、効率化等につながる事が期待される。第二に、講義者、教室運営者と参加者の質疑応答が、介護や生活上の葛藤、不安を吐露する場面となり、広義の心理支援になることである。さらには、本プログラムの提供が、認知症患者や家族のエンパワメントにもなると思われる。

おわりに

診療と一体化した、包括的な教育プログラム提供による「もの忘れ教室」を行うことで、2つの効果や可能性が示された。第一に、認知症患者や家族が、認知症とともに生きていくための「知識の獲得」である。第二に、認知症の理解促進、生活や介護上の不安解消、意欲向上等、意識や心理面への効果である。これらは、今後の療養に積極的に向き合う姿勢にもつながるであろう。

今後、本実践と検証を継続していく。そのなかで、患者や家族の自己選択や決定を可能にする尊厳の維持、ひいては介護者自身の自律やQOL向上に寄与する「もの忘れ教室」の方法（運営、プログラム内容や提供方法等）を確立し、本実践を

広く普及させていくことを目指していきたい。

文献

- 1) 朝田 隆：認知症の実態把握に向けた総合的研究，厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）総合研究報告書，2011.
- 2) De Rotrou J, Cantegreil I, Faucounau V, et al : Do patients diagnosed with Alzheimer's disease benefit from a psycho-educational programme for family caregivers ? A randomised controlled study. *Int J Geriatr Psychiatry* 26 : 833 - 842, 2011.
- 3) Eloniemi-Sulkava U, Notkola IL, Hentinen M, et al : Effects of supporting community-living demented patients and their caregivers : a randomized trial. *J Am Geriatr Soc* 49 : 1282 - 1287, 2001.
- 4) 神崎恒一：認知症の地域連携システム—家族教育の意義について，平成22年厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）「認知症の包括的ケア提供体制の確立に関する研究」報告書，2012.
- 5) 厚生労働省認知症施策検討プロジェクトチーム：今後の認知症施策の方向性について，厚生労働省，2012. 6. <<http://www.mhlw.go.jp/topics/kaigo/dementia/dl/houkousei-02.pdf>> (2013. 5. 30)
- 6) Mittelman MS, Ferris SH, Shulman E, et al : A family intervention to delay nursing home placement of patients with Alzheimer disease, A randomized controlled trial. *JAMA* 276 : 1725 - 1731, 1996.
- 7) 鳥羽研二：認知症の包括的アプローチ，老年期認知症研究会誌 19, 2012.

日本臨牀 第71巻・第11号（平成25年11月号）別刷

特集：高齢者の糖尿病

認知機能障害

櫻井 孝

III. 高齢者糖尿病の予後増悪因子とその予防・管理

認知機能障害

櫻井 孝

Cognitive decline in elderly individuals with type 2 diabetes mellitus

Takashi Sakurai

Center for Comprehensive Care and Research on Memory Disorders,
National Center for Geriatrics and Gerontology

Abstract

Cognitive decline in diabetes impairs the activity of daily living and shortens the healthy life expectancy. Once diabetes is accompanied by demented disorders, it becomes difficult to achieve good control of diabetes. Treatment for diabetes and demented disease should be provided concomitantly, because cognitive dysfunction worsens diabetic control and hyperglycemia worsens cognitive function vice versa, resulting in increased risks of acute metabolic failure. Compliance to medical treatment of diabetes is seriously impaired in the elderly with cognitive decline. Comprehensive approach with several medical specialists and care staffs is thus needed. This manuscript briefly summarizes the recent evidence for target of glycemic control and appropriate use of anti-diabetic medication in diabetic elderly with cognitive impairment.

Key words: cognitive decline, elderly, diabetes, management

はじめに

糖尿病の認知障害は、生活機能を低下させる。つまり、健康寿命を短縮させる要因として位置づけられる¹⁾。認知症を合併した糖尿病の管理は難渋する。認知機能が悪化すると糖尿病管理が悪化し、逆に血糖管理が不良であると更に認知機能が低下する。つまり両疾患の治療は同時に行わねばならない。これを放置すると、急性代謝失調(低血糖・高血糖)のリスクが高まる。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。更に認知症の行動・心理症状(BPSD)が治療を困難にする。糖

尿病に合併した認知症高齢者の治療目標に関するエビデンスはいまだ乏しい。

本稿では、これまでの知見を整理し、対策について言及したい。

1. 糖尿病は認知障害・認知症のリスクである

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。近年のメタアナリシスでは、糖尿病では認知機能—ミニメンタルテスト(MMSE)の成績—が悪化するリスクが1.2倍高いという²⁾。また糖尿病は認知症の新規発症の危険性を1.6倍高める。糖尿病は脳血管障害の

危険因子であり、血管性認知症(VD)との関連は理解しやすい。糖尿病はアルツハイマー型認知症(AD)の発症も約2倍高いという。両者の関連については、生物学的関連も報告されており、糖尿病と認知症との関連は証明されたといえる。

2. 糖尿病による認知障害の特徴

(1) 糖尿病による認知障害では、記憶、注意、前頭葉機能の低下が多い。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が認知障害の閾値と考えられる³⁾。

(2) 糖尿病と早期ADの合併例における認知障害の特徴：糖尿病群でMMSEを行うと、計算・注意の課題の失点が目立つ。一方、早期AD群では時間見当識、遅延再生の成績が有意に低値である。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す。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り表現されている⁴⁾。糖尿病管理により、少なくとも糖尿病による認知障害(高血糖による認知障害)は改善が可能である。

3. 糖尿病における認知症の発症機序

(1) 認知症の遺伝的素因(アポE4など)に加え、薬剤、他の生活習慣病、うつなどが一般的危険因子である。認知症を促進する因子として、生活習慣病が重要である。糖尿病では、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⁵⁾。またインスリン抵抗性は、ADの根幹にかかわる可能性が報告されている。脳の老人斑と糖負荷試験との関連を検討した研究では、糖負荷後2時間血糖高値、空腹時インスリン高値、HOMA-IR高値は、老人斑と有意に関連することを示している⁶⁾。つまり高インスリン血症はアミロイド代謝異常に関与する。

(2) 高血糖および低血糖に加え、血糖の変動幅が大きいほど認知機能が低下するという。つまり糖尿病で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キーとなる。

4. 認知症を抑制する血糖管理目標値

(1) 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140mg/dL以上でADとの関連が示されている(図1)⁷⁾。海外の報告ではHbA1c(以下すべてNGSP値)が7%を超える群で、認知症の発症が高かったという⁸⁾。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。

(2) 認知症を発症した糖尿病の管理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。健常な高齢者糖尿病ではHbA1c<7-7.5%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8-8.5%未満とすることが共通している(表1)⁹⁾。'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、多剤併用なども含めた多次元的な'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<8-8.5%を目標値とすることは合理的であろう。しかし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。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。

5. 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書くべきであろう。

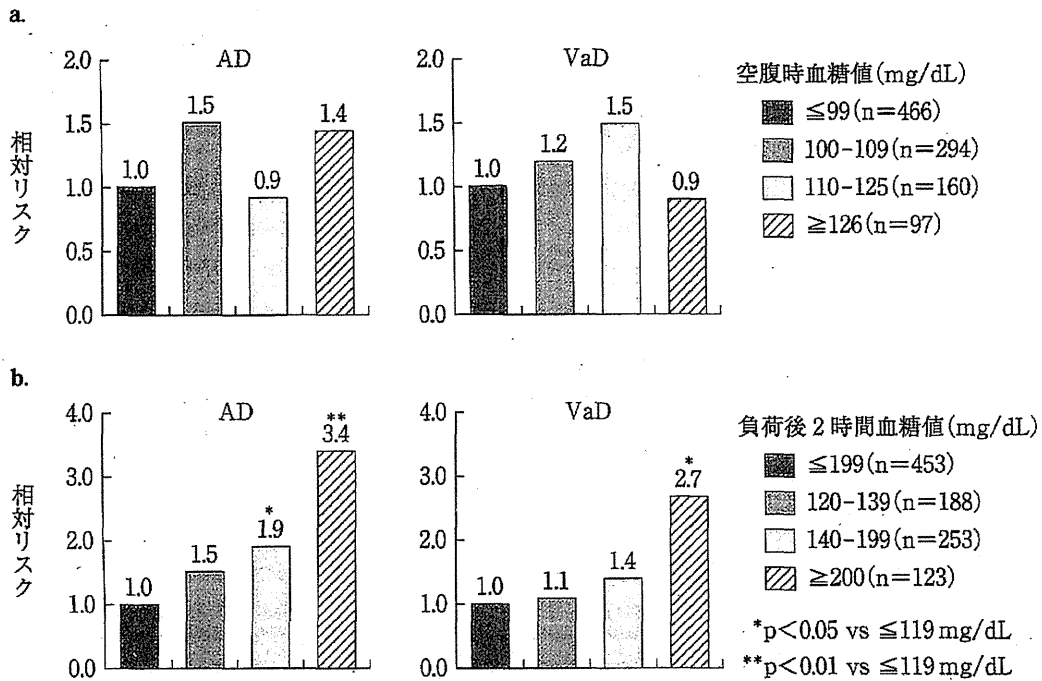


図1 血糖管理と認知症予防(文献⁷⁾より引用)

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.

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	虚弱な高齢者
米国(JAGS)(内科医会)	・HbA1c 7.0%以下	・HbA1c 8.0%以下 個別に設定
欧州(EUGMS)	・HbA1c 6.5-7.5% ・FPG 90-126mg/dL ・FPG 126mg/dL以下	・HbA1c 7.6-8.5% ・FPG 127-162mg/dL ・FPG 180mg/dL以下
カナダ	・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)	・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

(文献⁹⁾より引用)

インスリン分泌促進薬として代表的なスルホニル尿素(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遅延性低血糖に注意する(図2)¹⁰⁾。速効性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薬は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。体重増加、浮腫、骨折との関連についても注意が必要である。ビグアナイド(BG)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1編みられる¹¹⁾。更なる検討が必要であろう。

インクレチン関連薬であるDPP-4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こと、体重減少効果があり、認知症高齢者では

		種類	特徴
経口薬	抵抗性改善薬	ビッグアナイド薬	消化器症状, 腎・肝機能低下例, 高齢者, 乳酸アシドーシス
		チアゾリジン薬	浮腫, 心不全, 体重増加, 肝・腎障害, 骨折, ADの抑制効果
		DPP-4阻害薬	低血糖少ない, 血糖変動を抑制
	インスリン分泌促進薬	スルホニル尿素薬	遷延性低血糖, 体重増加, 2次無効, 膵臓β細胞疲弊, 重篤な肝・腎障害
		速効性インスリン分泌促進薬	低血糖, 1日3回食直前, 重篤な腎障害
		α-グルコシダーゼ阻害薬	腹部膨満, 放屁, 1日3回食直前
食後高血糖改善薬	インスリン	低血糖, 1日1-5回注射 (強化療法, BOT)	
	GLP-1受容体作動薬	1日1回注射, 低血糖少ない, 血糖変動を抑制	

図2 糖尿病治療薬の一覧(文献¹⁰より改変)

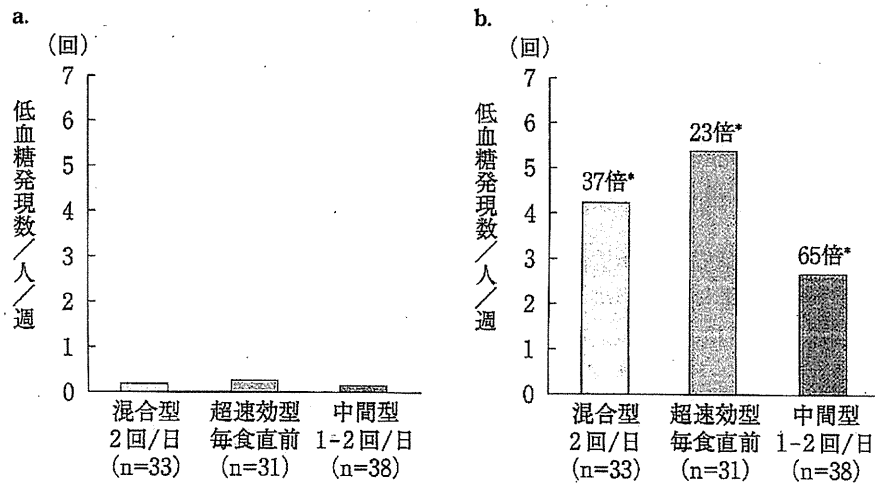


図3 低血糖の頻度：自己申告とCGMSの比較(文献¹²より改変)

a. 自己申告による低血糖, b. CGMSで評価した低血糖(<56mg/dL).

BG薬とSU薬の使用にもかかわらず血糖コントロール不良[HbA1c 7-10%]な2型糖尿病患者708例のうち, 横軸に示す治療を行った中で, continuous glucose monitoring system (CGMS)を実施した患者(102例)を対象とし, 自己申告による低血糖の発現頻度とCGMSによる低血糖の発現頻度を比較した. *自己申告による低血糖の発現頻度に対して.

理論上は第一選択薬となりうる. 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.

高齢者でインスリン療法が用いられる理由は, 高血糖は経口薬だけでは管理できないためである. 低血糖は自己申告以上に, その頻度は高いことが報告されており(図3), 低血糖には十分

注意する必要がある¹². 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.

おわりに

糖尿病に合併する認知症では, 全身の血管性

要因の影響が大きい。このため認知症があっても糖尿病の管理が重要であることに疑問の余地はない。過食が止められず、薬物の増量も‘焼け石に水’となる症例に悩まれている医師も多いと思われる。しかし、たとえ十分な血糖管理が達成できなくても、あきらめずに糖尿病の治

療を行うことで、急性代謝失調が回避され、認知機能が長期にわたり維持できた症例を多く経験する。介護者の協力を得て、また包括的チーム医療をフル活用することで、認知症合併例の管理を行いたい。

参考文献

- 1) Sakurai T, et al: 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* 12(Suppl 1): 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. *月刊糖尿病* 4(9): 88-97, 2012.
- 4) 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* 55: 955-956, 2007.
- 5) Biessels GJ, et al: Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol* 5: 64-74, 2006.
- 6) Matsuzaki T, et al: Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer disease: the Hisayama study. *Neurology* 75: 764-770, 2010.
- 7) Ohara T, et al: Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama study. *Neurology* 77: 1126-1134, 2011.
- 8) Gao L, et al: An investigation of the population impact of variation in HbA1c levels in older people in England and Wales: from a population based multi-centre longitudinal study. *BMC Public Health* 8: 54, 2008.
- 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) 柳澤慶香, 岩本安彦: 糖尿病の治療. *日医師会誌* 139: S8-S11, 2010.
- 11) Imfeld P, et al: Metformin, other antidiabetic drugs, and risk of Alzheimer's disease: a population-based case-control study. *J Am Geriatr Soc* 60: 916-921, 2012.
- 12) Davies MJ: ADA 68th Scientific Sessions, San Francisco, 2008.

第54回日本老年医学会学術集会記録

〈シンポジウム4：生活自立を指標とした生活習慣病の検査基準値〉

2. 生活自立からみた生活習慣病の基準値

(4) メタボリックシンドローム

櫻井 孝

2. 生活自立からみた生活習慣病の基準値

(4) メタボリックシンドローム

櫻井 孝

要約 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である。加齢とともに腹囲や内臓脂肪は増加し、筋肉量は低下するため、高齢者では MetS の頻度が増加する。わが国の 70 歳以上高齢者では、MetS とその予備群の総和は、男性で 2 人に 1 人、女性の 3 人に 1 人にみられる。MetS の臨床的意義は、心血管疾患や糖尿病のリスクであることであり、高齢者も例外ではない。高齢者では、さらに ADL 低下や認知症などの生活機能障害と関連することが重要である。本稿では、寝たきりの主要な原因である、脳卒中、認知症、虚弱、転倒と、肥満・MetS との関係をまとめた。

MetS は認知症 (血管性認知症、アルツハイマー病 (AD)) の危険因子である。AD 病理でも老人斑は、空腹時インスリン値、HOMA-IR と関連する。肥満と MetS は、ともに移動能力低下の独立した危険因子である。虚弱との関連では、CRP 高値、HOMA-IR との関連が示されたが、MetS とは関連なかった。MetS の背景にあるインスリン抵抗性、炎症が虚弱に関連すると考えられた。また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。高齢者の腹部肥満・MetS と脳卒中との関連では、肥満を伴う MetS より、肥満以外の他の動脈硬化の危険因子が集積した MetS が、脳卒中のリスクとして重要であった。

上記のように、高齢者の肥満・MetS は、様々な生活機能障害と関連する。高齢者でも過度の肥満は避けるべきであろう。また MetS の背景にあるインスリン抵抗性や炎症が、認知症や虚弱との関連で指摘されている。一方、MetS が個々の危険因子の総和を超えるリスクであるというエビデンスはみられない。生活機能障害を予防するための、MetS の管理目標値についての知見もいまだ乏しい。

Key words : メタボリックシンドローム、生活機能、認知症、転倒、脳卒中

(日老医誌 2013; 50:182-186)

はじめに

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、メタボリックシンドローム (MetS) の頻度が増加する。高齢者における MetS の意義は、心血管疾患や糖尿病の

リスクであることに加え、ADL 低下や認知症などの生活機能障害と関連することである。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、高齢者の MetS の管理は重要である。

わが国におけるメタボリックシンドロームの状況

平成 16 年度 国民健康・栄養調査では、内臓脂肪型肥満の診断基準の一つである“上半身肥満”が疑われる者の割合は、男性では概ね 30% 程度、女性では加齢とともに増加する。一方、肥満ではない (BMI<25) が、腹囲が 85 cm 以上の者 (男性) または 90 cm 以上の者 (女性) の割合は、男女とも加齢とともに増加する¹⁾。

MetS が強く疑われる者 (腹囲が男性 85 cm 以上、女性 90 cm 以上で、3つの項目 (血中脂質、血圧、血糖) のうち 2つ以上の項目に該当する者) は、40~74 歳の

Metabolic syndrome and impaired daily life function in the elderly

Takashi Sakurai : 国立長寿医療研究センターもの忘れセンター

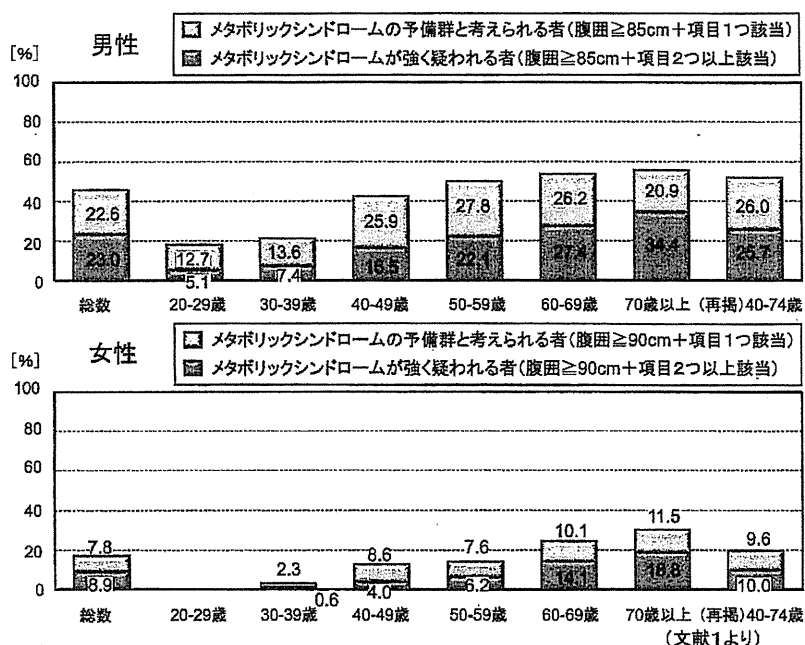


図1 メタボリックシンドロームの状況

男性25.7%、女性10%である(図1)。MetSが強く疑われる者、又は予備群と考えられる者(腹囲が男性85cm、女性90cm以上で、3つの項目のうち1つに該当する者)の割合は、男女とも加齢とともに増加する。特に女性では高齢者において急上昇し、70歳以上高齢者では、MetSと予備群の総和は、男性で2人に1人、女性の3人に1人となる。

高齢者メタボリックシンドロームにおける 心血管疾患・糖尿病のリスク

MetSの臨床的意義は心血管疾患のリスクが高いことである。MetS(NCEP基準)を有する者は、男性で冠動脈疾患が約1.4倍、脳卒中が1.5倍上昇していた。女性では冠動脈疾患のリスクが1.3倍高かった⁹⁾。中国の高齢者を対象とした調査では、IDFの診断基準を満たすMetSは、冠動脈疾患が1.7倍、脳卒中が1.6倍高かった⁹⁾。他の報告でも高齢者MetSは、冠動脈イベントのリスクを概ね1.5倍上昇させる^{9)~9)}。全死亡は1.2~1.5倍の相対危険度である。一方、非高齢者MetSは、冠動脈疾患、脳卒中のリスクを概ね2~3倍、全死亡を1.5~2.1倍増加させる。つまり高齢者MetSの心血管疾患、死亡への関与は非高齢者ほど明瞭ではない。

MetSのもう1つの意義は、2型糖尿病の発症が高いことである。非高齢者では約3~7倍、糖尿病の発症が上昇することが知られているが、高齢者での検討でもほ

ぼ同等(4~7倍)の相対危険度であった⁹⁾。わが国の平成14年度の糖尿病実態調査では、60歳以上の高齢者の男性では、BMIが上昇しても「糖尿病が強く疑われる人」の割合は増加しない。女性では増加傾向が認められた。つまり若年者における肥満と糖尿病の関連性の強さを考えると、高齢者ではやや弱い傾向ではある¹⁰⁾。

高齢者の腹部肥満とインスリン抵抗性

高齢者メタボリックシンドロームでは、加齢、肥満、筋肉減少症、あるいは糖尿病の合併など、様々な機序でインスリン抵抗性が亢進すると考えられる。「高齢者で内臓肥満はインスリン抵抗性に関与するか?」を検証するため、高齢者2型糖尿病を対象として、腹囲とインスリン抵抗性の関連を調べた。腹囲とHOMA-IRは、男女とも緩やかであるが有意な正の相関を認めた(図2)¹¹⁾。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ことが示された。

高齢者メタボリックシンドロームと 生活機能障害

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。つまり生活習慣病の重積状態としてのMetSが、日常生活活動(ADL)低下や認知症のリスクであることを示している。

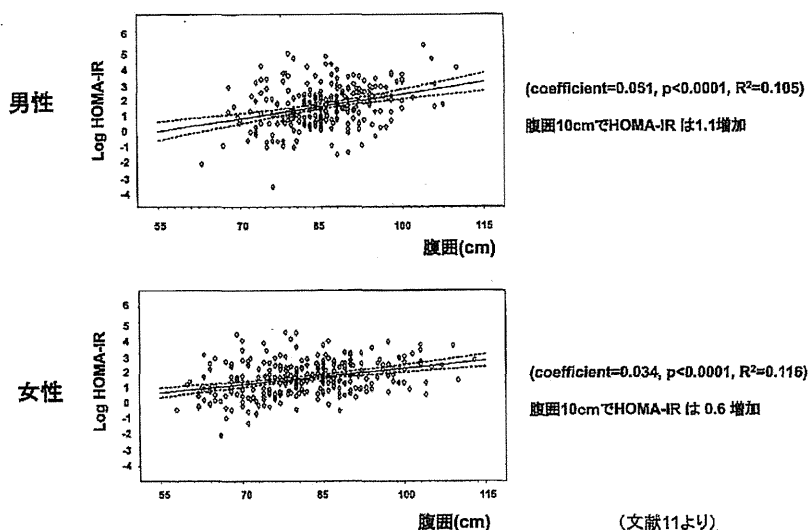


図2 高齢者糖尿病の腹囲とインスリン抵抗性

表1 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23より)

1) メタボリックシンドロームと認知症

MetSが血管性認知症、アルツハイマー型認知症(AD)の危険因子であることが報告されている^{12)~15)}。Yaffeらは、5年間の観察により、NCEP基準を満たすMetSで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、認知機能の低下が大きかったことを示した¹³⁾。その背景として、脳血管障害、高インスリン血症、炎症、高レプチン血症などの役割を指摘している。

久山町研究では、135名の剖検脳での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)¹⁶⁾。

高インスリン血症とADの生物学的な関連について：慢性の高インスリン血症では、脳内へのインスリン移行、作用が減少するという¹⁷⁾。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する。つまりインスリン作用が減弱

すると、アミロイド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¹⁸⁾。

2) メタボリックシンドロームと虚弱

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¹⁹⁾²⁰⁾。肥満(BMI>30 kg/m²)とMetSにおける移動能力(0.25マイル歩行、10階段の昇降)を調べた報告では、肥満とMetSはともに移動能力低下の独立した因子であった²¹⁾。両者があるとさらに移動能力は低下した。

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²²⁾。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と示唆される。

3) 肥満 (メタボリックシンドローム) と転倒

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1)²³⁾。肥満は身体機能の低下のほか、姿勢保持、バランス機能、歩行障害を来すことが、転倒のリスクとなることが考えられる²⁴⁾。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²⁵⁾。

4) メタボリックシンドロームと脳卒中

高齢者の腹部肥満・MetSと脳卒中に関する前向き観察報告は少ない。ここでは高齢者糖尿病前向き介入試験 (J-EDIT) における結果を紹介したい。私たちはMetSの診断基準として、AHA/NLHBIとIDF (2007年) を用いて脳卒中発症との関係を検討した。2つの診断基準は、腹囲、血圧、脂質代謝の基準値が同じであるが、腹囲が必須項目であるかが異なる。IDFとAHA-NLHBIを同時に満たすMetS (いわゆる肥満MetS)、AHA-NLHBIのみを満たすMetS (非肥満MetS)、非MetS群の3群に分けた。空腹時インスリン値、HOMA-IRは肥満MetS、非肥満MetSで上昇していた。各群で年齢、血圧、血糖、HbA1cに差がなかった。MetSと脳卒中との関係を調べると、モデル1 (非肥満MetS、肥満MetS、年齢、性別、脳血管障害の既往) では、年齢と非肥満MetSが脳卒中と関連した。モデル2 (収縮期血圧、中性脂肪を加えた解析) では、MetSは関連を示さず、年齢、収縮期血圧高値、中性脂肪高値が関連した。つまり肥満MetSより、肥満以外の他の動脈硬化の危険因子が集積したMetSが、脳卒中のリスクとして重要であることが示された。

近年、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^{26)~28)}。肥満以外のMetSのリスクファクターを重積する高齢者では、より慎重な管理が必要と考えられる。

まとめ

上記のように、高齢者の肥満・MetSが様々な生活機能障害と関連することを考えると、過度の肥満は避けるべきである。しかしMetSが個々の危険因子の総和を超えるリスクであるというエビデンスはみられない。またMetSの背景に潜むインスリン抵抗性や炎症が生活機能障害に関連することも重要であろう。生活機能障害を予防するための、MetSの管理目標値についての知見はい

まだ乏しい。

文 献

- 1) 厚生労働省健康局総務課生活習慣病対策室 (平成16年国民健康・栄養調査) <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/05/h0508-1.html>
- 2) McNeill AM, Katz R, Girman CJ, Rosamond WD, Wagenknecht LE, Barzilay JI, et al.: Metabolic syndrome and cardiovascular disease in older people: The cardiovascular health study. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 1317-1324.
- 3) He Y, Jiang B, Wang J, Feng K, Chang Q, Fan L, et al.: Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to cardiovascular disease in an elderly Chinese population. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1588-1594.
- 4) Scuteri A, Najjar SS, Morrell CH, Lakatta EG: Cardiovascular Health Study: The metabolic syndrome in older individuals: prevalence and prediction of cardiovascular events: the Cardiovascular Health Study. *Diabetes Care* 2005; 28: 882-887.
- 5) Butler J, Rodondi N, Zhu Y, Figaro K, Fazio S, Vaughan DE, et al.: Health ABC Study: Metabolic syndrome and the risk of cardiovascular disease in older adults. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1595-1602.
- 6) Otiniano ME, Du XL, Maldonado MR, Ray L, Markides K: Effect of metabolic syndrome on heart attack and mortality in Mexican-American elderly persons: findings of 7-year follow-up from the Hispanic established population for the epidemiological study of the elderly. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60: 466-470.
- 7) Simons LA, Simons J, Friedlander Y, McCallum J: Does a diagnosis of the metabolic syndrome provide additional prediction of cardiovascular disease and total mortality in the elderly? The Dubbo Study. *Med J Aust* 2007; 186: 400-403.
- 8) Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Bastagli L, Chiappelli M, Montesi F, et al.: Metabolic Syndrome: prevalence and prediction of mortality in elderly individuals. *Diabetes Care* 2006; 29: 2471-2476.
- 9) Sattar N, McConnachie A, Shaper AG, Blauw GJ, Buckley BM, de Craen AJ, et al.: Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies. *Lancet* 2008; 371: 1927-1935.
- 10) 厚生労働省健康局総務課生活習慣病対策室 (平成14年糖尿病実態調査) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/03/s0318-15.html>
- 11) Sakurai T, Imuro S, Araki A, Umegaki H, Ohashi Y, Yokono K, et al.: Age-associated increase in abdominal obesity and insulin resistance, and usefulness of AHA/NLHBI definition of metabolic syndrome for predicting cardiovascular disease in Japanese elderly with type 2 diabetes mellitus. *Gerontology* 2010; 56: 141-149.
- 12) Kalmijn S, Foley D, White L, Burchfiel CM, Curb JD, Petrovitch H, et al.: Metabolic cardiovascular syndrome and risk of dementia in Japanese-American elderly men. The Honolulu-Asia aging study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20 (10): 2255-2260.

- 13) Yaffe K, Kanaya A, Lindquist K, Simonsick EM, Harris T, Shorr RI, et al: The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. *AMA* 2004; 292: 2237-2242.
- 14) Vanhanen M, Koivisto K, Moilanen L, Helkala EL, Hänninen T, Soininen H, et al: Association of metabolic syndrome with Alzheimer disease: a population-based study. *Neurology* 2006; 67 (5): 843-847.
- 15) Razay G, Vreugdenhil A, Wilcock G: The metabolic syndrome and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2007; 64 (1): 93-96.
- 16) Matsuzaki T, Sasaki K, Tanizaki Y, Hata J, Fujimi K, Matsui Y, et al: Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer disease: the Hisayama study. *Neurology* 2010; 75: 764-770.
- 17) Kaiyala KJ, Prigeon RL, Kahn SE, Woods SC, Schwartz MW: Obesity induced by a high-fat diet is associated with reduced brain insulin transport in dogs. *Diabetes* 2000; 49: 1525-1533.
- 18) Craft S: Insulin resistance syndrome and Alzheimer's disease: age- and obesity-related effects on memory, amyloid, and inflammation. *Neurobiol Aging* 2005; 26 Suppl 1: 65-69.
- 19) 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: 766-773.
- 20) 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: 502-506.
- 21) Stenholm S, Koster A, Alley DE, Houston DK, Kanaya A, Lee JS, et al; 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.
- 22) Barzilay JI, Blaum C, Moore T, Xue QL, Hirsch CH, Walston JD, et al: Insulin resistance and inflammation as precursors of frailty: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 635-641.
- 23) Himes CL, Reynolds SL: Effect of obesity on falls, injury, and disability. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 124-129.
- 24) 荒木 厚: 肥満 (メタボリック症候群) 高齢者の転倒予防ガイドライン (鳥羽研二監修), MEDICAL VIEW 社, 2012, p76-80.
- 25) 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: 126-136.
- 26) 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: 404-409.
- 27) 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: 528-534.
- 28) Kadota A, Hozawa A, Okamura T, Kadowak T, Nakamura K, Murakami Y, et al; 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: 1533-1538.



認知症に合併する身体疾患の包括的対応

櫻井 孝

1. はじめに

認知症は高齢者の15%にも及ぶ“国民病”である。認知症（もの忘れ）外来が全国に普及したが、その多くでは鑑別診断を行い、投薬を行い、かかりつけ医に紹介することで完結している。しかし認知症の経過では様々な合併症を併発し、患者・家族は大きな負担を余儀なくされている。認知症高齢者が肺炎や骨折を併発すると、認知症であるからという理由で入院を拒否されるケースがいまだ後を絶たない。医師やコメディカルの中には、認知症に冷やかな態度もみられる。認知症診療における医療サイドの準備不足は否めない。

認知症高齢者の療養を生涯にわたるスパンで考え、認知症の合併症、家族の介護負担を包括的にとらえる医療が求められている。国立長寿医療研究センターのもの忘れセンターでは、以下の診療目標を挙げ、個別の問題点に対する方策を検討してきた。

① 認知機能の維持、② 行動心理症状 (BPSD)、

③ 身体疾患への対応、④ 生活機能の改善、⑤ 介護負担感の軽減、⑥ 介護サービス利用の情報提供、⑦ 緊急時の入院対応である。認知症の予防から終末期までを見据えた医療をどのように具体化できるかが課題である。認知症の経過の中で生じる合併症を知り、その対応策を示すことは包括的管理の第一歩となる。本稿では、認知症の身体疾患に関する私たちのデータを紹介し、最近注目を集めている認知症の歩行障害、栄養障害についての知見を紹介する。また脳と身体疾患を結ぶ機序についても考察を加えたい。

2. 認知症で問題となる身体疾患

国立長寿医療研究センターの「もの忘れセンター外来」を受診した約1,500名における、身体疾患の頻度を図1に示した (Sakurai, 2013)。30%を超える高頻度の疾患として、聴力障害、頻尿、転倒、腰痛、下肢痛、下痢・便秘がある。これらの老年症候群は、脳機能健常群でもみられ、高齢者一般に多い症候と言える。咳・痰、全身倦怠感、かゆみ、上肢痛、言語障害が次いでいた。重要なことは認知症の進行とともに頻度の増加する症候、変わらないもの、逆に少なくなる身体疾患があることである (図2)。増加する疾患の代表は転倒である。転倒はミニメンタルテスト (MMSE) の比較的高い認知症早期から

Comprehensive management of geriatric syndrome in demented elderly

Takashi Sakurai

国立長寿医療研究センターもの忘れセンター外来部長 [〒474-8511 愛知県大府市森岡町源吾35番地]

Center for Comprehensive Care and Research on Memory Disorders
National Center for Geriatrics and Gerontology (35 Gengo, Morioka-cho, Obu 474-8511, Japan)

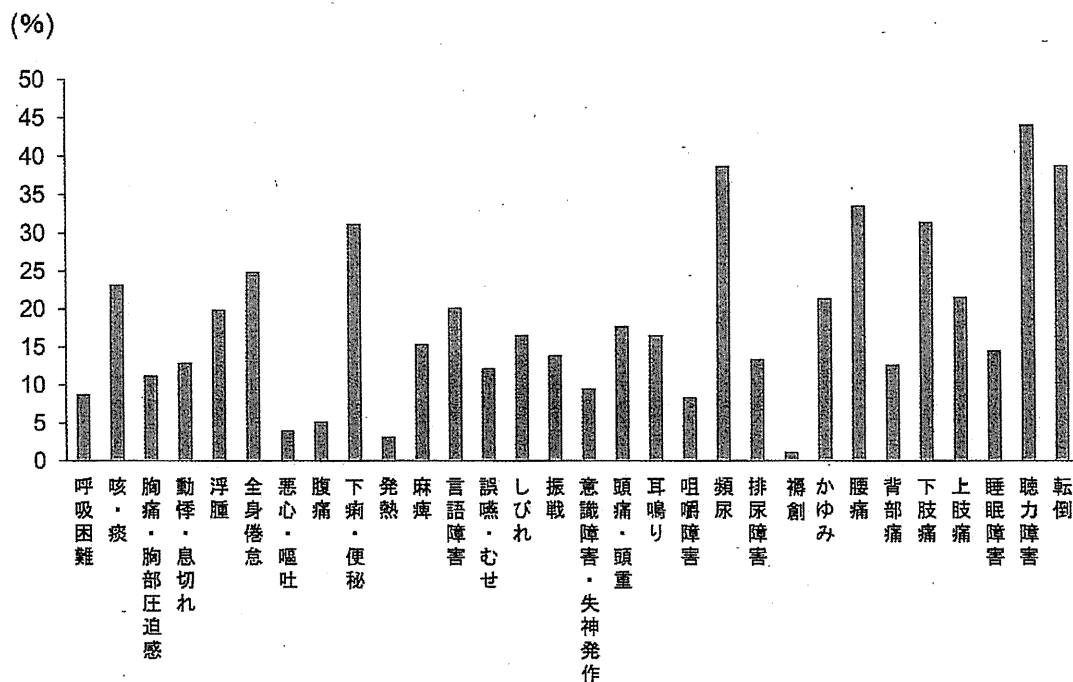


図1. もの忘れセンター外来でみられる身体疾患

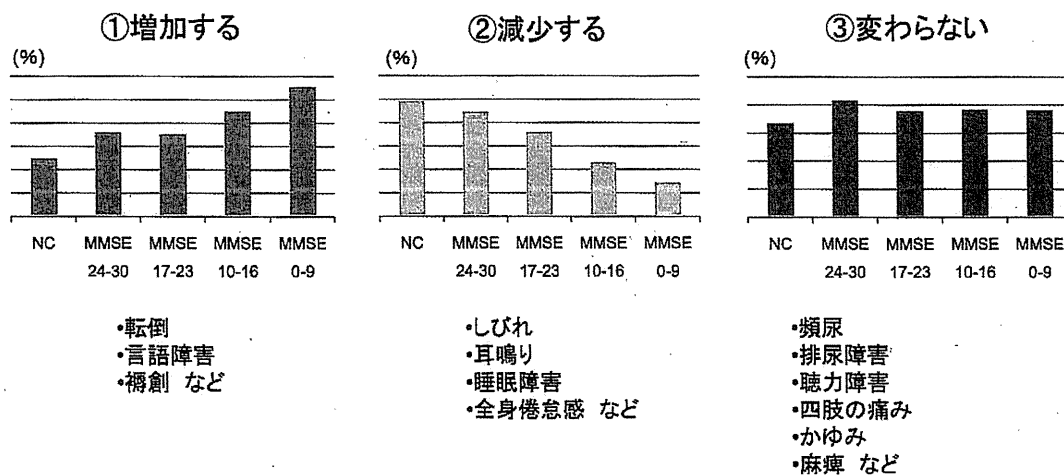


図2. 認知症の進行と身体疾患

増加し始める。言語障害、褥創も認知症の病期の進行とともに増加する。逆に、頻度が減少する症候としては痺れ、耳鳴り、睡眠障害などがあり、認知機能の高い高齢者ほどより強く自覚すると考えられる。また頻尿、排尿障害、聴力障害、四肢の痛み、かゆみなどは、認知症ステージに関わらず一定の頻度でみられる。

次に、「もの忘れセンター病棟」に入院した認知

症高齢者の主疾患をみてみると、圧倒的に身体疾患が多い(図3)(服部, 印刷中)。BPSDのための入院は10~15%にとどまる。身体疾患のなかでも、肺炎が四分の一を占める。脱水、食欲低下、消化器疾患、脳血管障害、骨折・運動器疾患が次いでいた。病院や施設的特性により入院の主疾患は異なるが、認知症高齢者の入院では身体疾患の意義は大きい(神崎, 2008)。

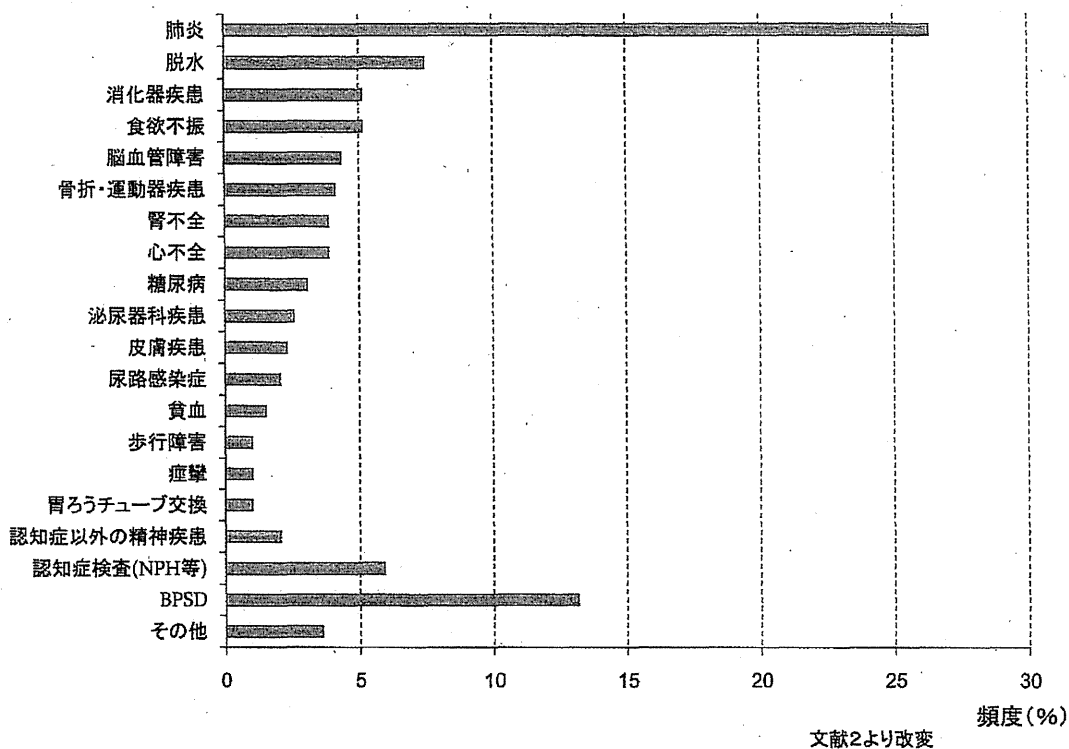


図3. もの忘れセンターに入院となる主な疾患

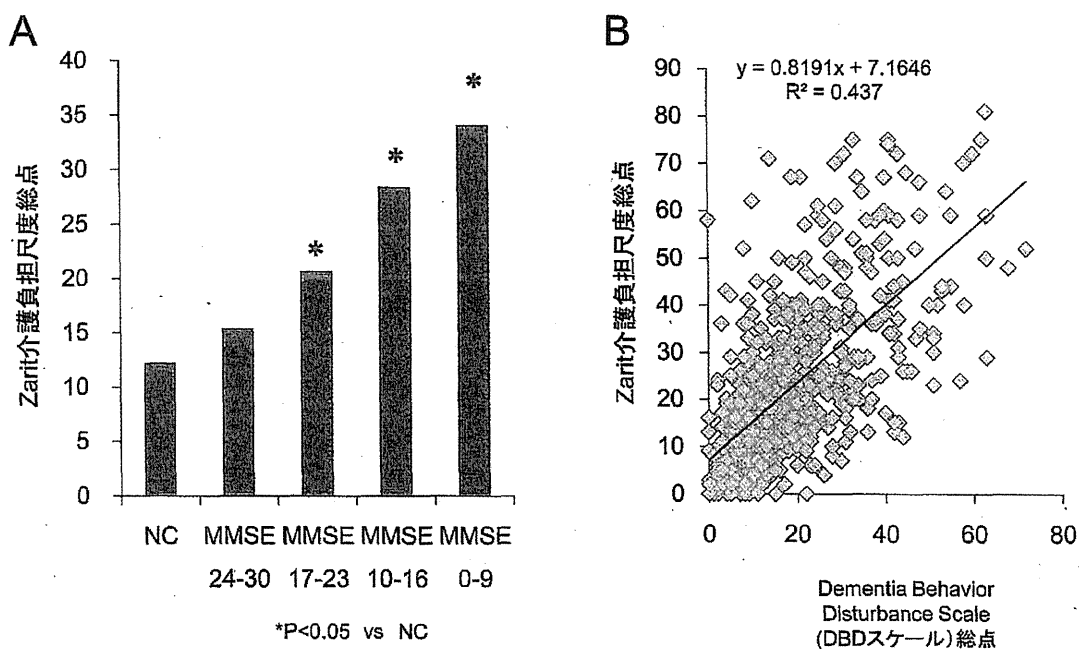


図4. 認知症の進行と介護負担

認知症の合併症は、介護負担という視点からも考えるべきである (Pinquart & Sørensen, 2003; 梶原ら, 2012; Haupt et al., 2000). 認知症の介護負担は

病期の進行とともに増加する (図4A) (Sakurai, 2013). BPSD, 生活機能の低下, および身体疾患は介護負担を増大させる主要な要因である. 図4B

に示すように、BPSDの指標であるDementia Behavior Disturbance ScaleスケールとZarit介護負担尺度総点は強く相関する。一方、身体疾患も認知症の様々なステージで介護負担の原因となる。とくに運動障害・転倒、睡眠障害、排尿障害は介護負担の原因となる。

ここで認知症の身体疾患について小括すると、聴力障害、排尿障害、歩行障害（転倒）、痛み、下痢・便秘が多く、転倒、言語障害、褥創は病期の進行とともに増加する。また排尿障害、難聴、四肢の痛み、かゆみは経過を通して一定の頻度で見られる。認知症高齢者は、肺炎、脳血管障害、栄養関連（脱水、食欲低下、褥創）などの理由で入院することが多い。その他には、睡眠障害、コミュニケーション障害（視力・聴力障害）、かゆみ等が問題である。認知症の包括的医療のためには、これらの身体症候の出現を予測して繰り返し検査を行うこと、その対応策を準備しておくこと、また介護者に説明しておくことが重要であろう。

3. 認知症のバランス・歩行障害、転倒

認知症高齢者では脳機能健常の高齢者と比較して、2倍以上転倒が多い（Tinetti et al., 1988）。転倒による外傷も3~8倍多い（Oleske et al., 1995）。さらに認知症では大腿骨骨折の治療成績も悪く、機能予後・生命予後も低下している（Morrison & Siu, 2000）。つまり、転倒は認知症における最大の身体合併症と言える。

認知症における転倒リスクとして、運動機能の障害（歩行・バランス障害、筋力低下、パーキンソン症候）、視力障害、レビー小体型認知症、起立性低血圧、中等度の認知症、抑うつ、徘徊などの行動障害、身体機能低下、生活機能障害、転倒既往、抗精神薬が指摘されている（Ballard et al., 1999; Buchner & Larson, 1987; Nakamura et al., 1996; Allan et al., 2009; Asada et al., 1996; Sato et al., 2004; Horikawa et al., 2005）。即ち、認知症の転倒では、通常の転倒要因に加え、認知機能の低下、BPSD、薬剤の作用などのリスクが加わる。アルツ

ハイマー型認知症（AD）早期には、歩行障害・転倒が問題となることは少ない。しかし健常高齢者と比較した縦断的観察では、転倒のリスクは約3倍高いという（Morris, 1987）。ADによるバランス障害が早期からみられ、転倒の原因となることが報告されている。ADの進行とともに筋力低下が加わり、転倒はさらに増加する（Sakurai, 2013）。

高齢者では2つの異なる動作を同時に行うと（“歩きながら会話する”など）、転倒リスクが高まるといふ。注意力、前頭葉機能の低下とバランス障害との関連が示されている（Sheridan et al., 2003）。またバランス障害を来たす機序として虚血性皮質下病変の関与が示されている。白質病変は歩行・バランス障害、転倒、および大腿骨骨折のリスクであり（Zheng et al., 2011; Srikanth et al., 2009; Corti et al., 2007）、白質病変（脳室周囲高信号・深部白質病変）の体積が大きいほど、歩行・バランス機能が悪化する（Corti et al., 2007; Longstreth et al., 1996; Blahak et al., 2009; Starr et al., 2003; Soumare et al., 2009; Silbert et al., 2008; Baloh et al., 2003; Kerber et al., 1998）。白質病変でも、とくに脳室周囲高信号と歩行障害（Soumare et al., 2009; Silbert et al., 2008）、前頭葉や頭頂葉の深部白質病変と転倒との関連が報告されている（Starr et al., 2003; Murray et al., 2010）。

認知症高齢者において、転倒予防のための運動介入の効果は限定的である（Allan et al., 2009; Oliver et al., 2007）。また抗認知症薬の使用は、転倒のリスクを軽減させない（Kim et al., 2011）。一方、ケアスタッフへの転倒予防の啓発やチームアプローチにより転倒が抑制されたことが報告されている（Stenvall et al., 2007; Bouwen et al., 2008）。

4. 大脳白質病変と認知障害、身体疾患、BPSDとの関連

歩行障害・転倒と大脳白質病変との関連は上記に述べた。白質病変の臨床的意義に関して、欧州のLADIS studyでは、ADLの低下、認知障害、うつ、歩行障害、排尿障害と関連することを示した（Inzitari

et al., 2009). わが国でも Sonohara らは、認知症高齢者の大脳皮質下病変が、認知障害・抑うつなどの精神疾患、転倒・失禁・誤嚥などの身体疾患に深く関わることを報告している (Sonohara et al., 2008). 私たちの解析でも、認知症高齢者の転倒、つまずき、めまい・ふらつき、しびれ、尿失禁、ADL 低下、意欲低下などの老年症候群は、年齢、性別、認知症の重症度などを交絡しても局在性の皮質下病変と関連していた (Sakurai, 2013). ピンスワンガー病での認知障害、また皮質下性血管病変が軽度認知障害から AD 発症へのリスクとなるなど、白質病変が認知症に作用することは疑う余地がない (Mok et al., 2004). BPSD が局在性の脳機能障害に起因するかについては議論が残る。しかし AD でみられる BPSD の少なくとも一部は脳血流異常と関連することが示されている (国際老年精神医学会 (IPA), 2013). つまり大脳白質病変は認知症でみられる認知障害、生活機能障害を含む老年症候群、BPSD と関連することが考えられる (図 5). 最近, Erkinjuntti らは “Is geriatric syndrome a vascular disorder?” という新たな概念を提唱している (Strandberg et al., 2012). 認知症の包括的管理を考えると、白質病変は見逃せないポイントである。

5. 認知症の栄養障害 (体重減少と加齢性筋肉減少症)

認知症が進行すると、次第に食事が減少し栄養状態が悪化する。しかし私たちが外来に通院する認知症高齢者で行った解析では、BMI、血液総タンパク、アルブミンなどの代表的な栄養の指標は、年齢、性別などを補正すると脳機能健常者と差がなかった (Sakurai, 2013). しかし筋力は認知症の進行とともに低下する。一方、AD では体重が減少することが知られている。AD での体重減少は摂食・嚥下機能が低下する認知症の進行期ではなく、AD 早期からみられる。つまり認知症の栄養障害は、体重・筋肉の変化から考える必要がある。

近年の疫学調査では、中年期の肥満は認知症のリスクであるが、高齢期の肥満 (BMI $\geq 25.0 \text{ kg/m}^2$) は、認知症にむしろ抑制的に働くことが示されている (Gustafson et al., 2003; Atti et al., 2008). 認知症の発症と体重減少の関係を調べた研究では (図 6), 認知症の発症前には体重減少が約 0.3 kg/年であったが、AD 発症後では約 2 倍の体重減少がみられた (0.61 kg/年) (Johnson et al., 2006). また認知症発症群では観察開始時の体重が 3.2 kg 少なかったという。AD 発症の 1~2 年前から体重減少が加速する

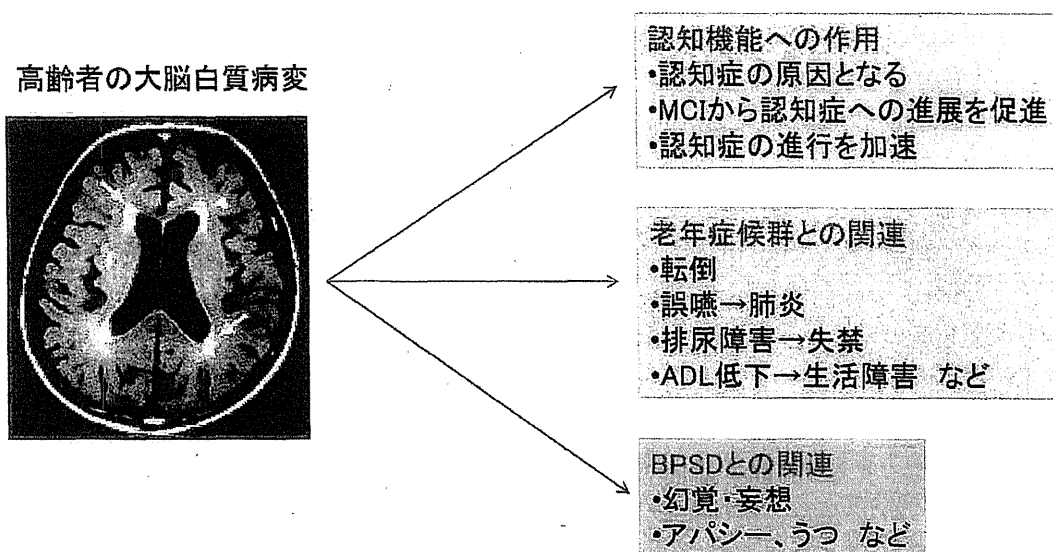


図 5. 大脳白質病変と認知症の包括的管理