

原 著

高齢者 2 型糖尿病患者における認知機能調査と その関連因子について

獨協医科大学 内科学 (内分泌代謝)

加藤嘉奈子 鈴木 國弘 相良 匡昭
青木 千枝 城島 輝雄 麻生 好正

要 旨 目的: 2 型糖尿病は、認知症発症との関連が報告されている。そこで実際の高齢者 2 型糖尿病患者において、認知機能が低下している患者の頻度を調査し、また認知機能に影響を与える因子を検討した。

方法: 2014 年 2 月～4 月の間に、入院加療を行った糖尿病多発合併症や心血管病の既往がない 2 型糖尿病患者 64 名のうち、60 歳以上の高齢者で、臨床研究に同意した 35 名 (男性: 23 名, 女性: 12 名) を対象とし、Mini-Mental State Examination (MMSE) にて認知機能を評価した。認知機能 (MMSE score) と年齢、血糖コントロール (HbA1c)、血圧、脂質、喫煙歴、糖尿病罹患歴、動脈硬化の指標として、Cardio Ankle Vascular Index (CAVI) に対する相関を検討した。

結果: 高齢者糖尿病のうち 31.4% に認知機能の低下が疑われた。またそれは、年齢、糖尿病罹患歴、CAVI 値に MMSE 値は単相関を認め、重回帰分析では、糖尿病罹患歴と CAVI 値が有意な影響を与えている因子であった。

結論: 高齢者 2 型糖尿病における認知機能は、罹患歴や動脈硬化が影響を与える事が示唆され、中年期からの糖尿病管理や動脈硬化抑制が老年期の認知機能障害の発生と関連する可能性が示唆された。

Key Words: 2 型糖尿病, 認知機能, Mini-Mental State Examination (MMSE)

はじめに

近年になって蓄積されてきた研究により、高齢者糖尿病では認知症の合併が多い事が報告されている¹⁾。また近年のメタアナリシスでは糖尿病は血管性認知症やアルツハイマー型認知症のリスクであることが報告された²⁾。

さらに、認知機能の低下は、糖尿病の治療・管理を妨げる要因となりうるため、認知機能低下を有する糖尿病患者では、血糖管理が著しく低下する事が知られている^{3,4)}。そのため、米国糖尿病学会と欧州糖尿病学会では、2 型糖尿病に対する治療概念として、個々の患者に合わせた最適な治療で患者に合わせてより個別化された医療を提供することが提唱されている⁵⁾。認知機能低下

を有する患者への治療戦略としては、患者毎に認知機能を把握して、極力低血糖を回避し、血糖変動幅を最小に管理し、インスリン抵抗性や血管合併症を適正に管理することが重要となる⁶⁾。Mini-Mental State Examination (MMSE) は国際的に広く使用されている認知症スクリーニング検査であり、その日本語版 MMSE-J は原版との等価性が高い事が知られている⁷⁾。

そこで、我々は、糖尿病入院患者を対象として、高齢 2 型糖尿病患者における認知機能低下の頻度を調査し、認知機能低下に影響を及ぼす因子について検討した。

対象および方法

2014 年 2 月から 2014 年 4 月まで獨協医科大学内分泌代謝内科に血糖コントロール目的に入院加療していた 60 歳以上の 2 型糖尿病患者で「研究協力依頼の説明と同意書」に同意された 60 歳以上の高齢者 42 名を対象とした。除外項目は、1) 頭部 CT 検査にて明らかな虚血性変化を認める、2) 増殖性糖尿病網膜症、3) 糖尿病腎症 3 期以上、4) 虚血性心疾患の既往とした。42 名の

平成 27 年 11 月 25 日受付, 平成 27 年 12 月 10 日受理
別刷請求先: 鈴木國弘

〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林 880
獨協医科大学 内科学 (内分泌代謝)

うち7名は除外され35名で検討した。MMSE検査は2名の当科医師によって行われ、昼食前に静かで薄暗くした、室温を一定に保った部屋で行った。

MMSEの点数(各質問に対する点数を合計し30点満点で評価し、23点以下は認知機能障害を疑い、また24点以上27点以下を軽度認知機能障害疑いとした。)と血糖コントロール(HbA1c)、血圧、脂質、現在の喫煙の有無、動脈硬化の指標として、Cardio Ankle Vascular Index (CAVI) (血圧脈波装置 VS-1000, フクダ電子, 東京)を一般的な方法で測定し⁸⁾、相関を検討した。統計学的解析は Graphpad prism 6 (エムデーエフ, 東京)を用いて行い、データは平均±標準偏差 (Mean±SD) で表記し、相関は回帰直線を用いて検討した。また SPSS Statistics (ver.23) を使用し、重回帰分析も行った。p<0.05を統計学的有意差ありと判定した。

結 果

対象となった患者は35名(男性:23名, 女性:12名)で、平均年齢は73.4±7.6歳であった。平均のHbA1cは9.7±2.6%と血糖コントロール目的の入院ため、不良であり、また糖尿病罹患歴も16.4±9.4年と比較的長期間にわたり、高血糖状態が持続していた。またMMSEが23点以下の認知症が疑われる患者が8.6%(3名)、軽度認知機能障害が疑われる患者22.8%(8名)が存在した(表1)。

MMSEの点数と、入院時HbA1cには有意な関連は認められなかったが、糖尿病罹患歴との間には有意な負の関連が認められた(r=-0.467, p<0.05)(図1)。空腹時・食事2時間血糖値に関しても検討したが、有意な関連は認めなかった。その他収縮期・拡張期血圧、脂質、BMI、喫煙の有無、内因性インスリン分泌能の指標であるC-ペプチド、尿中アルブミンとも関連は認めなかった。一方入院時の年齢(r=-0.497, p<0.01)やCAVI値(R:r=-0.369, p<0.05, L:r=-0.410, p<0.05)に関してはMMSEの点数と関連が認められた(図1)。

またMMSEと上記の関連因子を重回帰分析でも検討したところ、年齢、糖尿病罹患歴、CAVI値が相関していた(表2)。

考 察

一定の期間に入院してきた明らかな脳血管障害の既往のない高齢者2型糖尿病においてMMSEを用いて認知機能の評価し、それに関連する因子を調査した予備的な研究である。近年加齢とともに増加する罹患率が上昇する糖尿病と認知症の合併が注目されている¹⁻⁴⁾。

表1 患者背景

年齢(歳)	73.4±7.6
性別(男性/女性)	23/12
MMSE	24.4±4.6
MMSE≤23(%)	8.6%
24≤MMSE≤27(%)	22.8%
Body mass index (kg/m ²)	24.2±5.3
HbA1c, % (NGSP) at admission	9.7±2.6
糖尿病罹患歴(年)	16.4±9.4
空腹時血糖 (mg/dl)	164.8±57.4
食後血糖 (mg/dl)	259.1±87.8
収縮期血圧 (mmHg)	132.5±18.3
拡張期血圧 (mmHg)	79.2±12.3
尿中C-ペプチド (μg/day)	57.8±52.0
尿中アルブミン (mg/g・Cre)	13 (6-36.8)
R-CAVI	9.6±1.3
L-CAVI	9.7±1.3
LDL- コレステロール, (mg/dl)	92.9±33.6
HDL- コレステロール, (mg/dl)	48.8±14.2
中性脂肪, (mg/dl)	103.8±36.7
スタチンもしくはフィブラート, n (%)	16 (45.7%)
ACEIもしくはARB, n (%)	15 (42.8%)
DPP-4阻害薬, n (%)	22 (62.8%)
ビグアナイド, n (%)	11 (31.4%)
チアゾリジン, n (%)	0 (0%)
SU薬もしくはグリニド, n (%)	11 (31.4%)
喫煙, n (%)	12 (34.2%)

平均±標準偏差, 中央値(四分位範囲)

MMSE: Mini-Mental State Examination

HbA1c, hemoglobin A1c; NGSP

CAVI: Cardio-ankle vascular Index

ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitor

ARB: angiotensin II receptor blocker

DPP-4, dipeptidyl peptidase-4

Yamazaki⁹⁾らは、外来通院中の認知症の指摘のない240例の65歳以上の2型糖尿病患者に同様にMMSE検査を施行したところ、MMSE23点以下の患者が12例(5%)、24点~27点までの患者が77例(32.1%)存在した事を報告した。合計89例のうち、32例については原因精査が行われ、認知機能正常者はわずか2例のみであった。(血管性認知症12名アルツハイマー型認知症10名、混合型1名、軽度認知障害7名)。本研究では35名の検討ではあるが、ほぼ同様の傾向が認められた(23点以下:8.6%, 24~27点:22.8%)。認知機能障害の原因については、現在対象患者の承諾の下、精査中である。

また我が国で行われた‘高齢者糖尿病を対象とした前向き介入試験(J-EDIT)’でも認知障害に及ぼす因子が検討されており、HbA1c値は認知機能障害と関連する

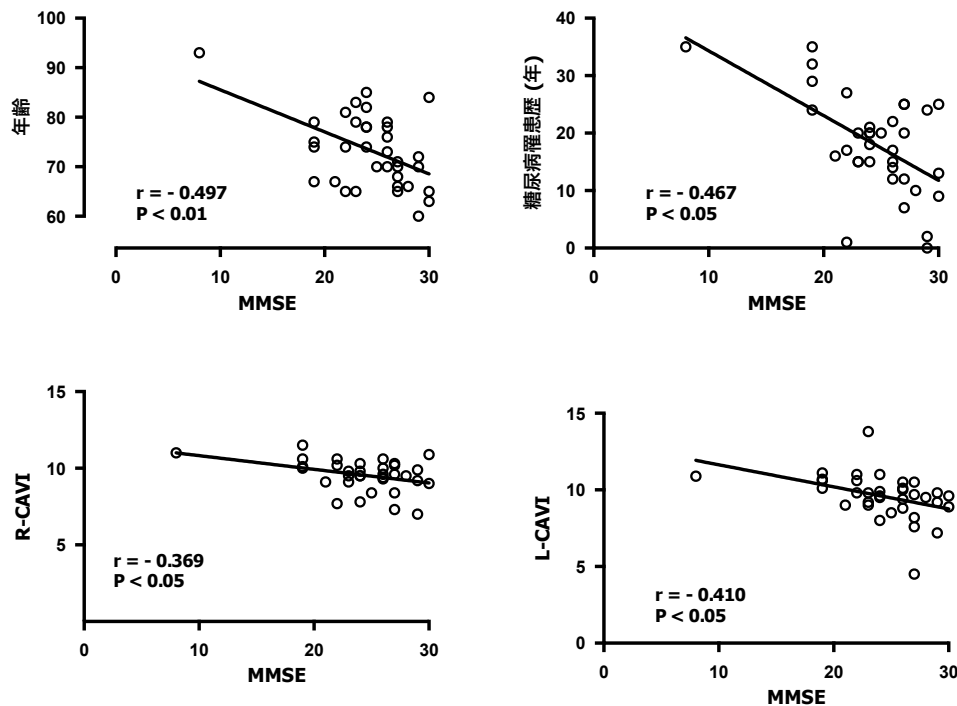


図1 MMSE score と年齢・罹患歴・CAVI との相関

表2 重回帰分析

Variable	β	P value
年齢	-0.245	0.105
糖尿病罹患歴	-0.513	0.004
R-CAVI	0.183	0.325
L-CAVI	-0.373	0.026
R^2	0.496	

CAVI : Cardio-ankle vascular Index

傾向が示された(有意差なし)。より強く関連した因子として、血圧や脂質が示されていた。J-EDITは前向き研究であり、動脈硬化因子の包括的な加療が認知機能を維持するために重要であることを示した¹⁰⁾。本研究では、MMSE点と、糖尿病罹患歴、CAVI値が有意な相関関係を認めた。我々は過去に多くの2型糖尿病患者が長期間血糖コントロール不良の状態が継続すると、血管内皮機能障害が強く惹起される可能性を報告している¹¹⁾。従ってJ-EDITや本研究から糖尿病患者の血糖・脂質・血圧等動脈硬化を包括的に管理し、長期間介入治療していく事で認知機能障害発生抑制できる可能性が示唆された。

近年コホート研究として、中年期の糖尿病と20年にわたる認知機能変化の結果が報告された¹²⁾。Rawlingらは、糖尿病がない場合と比較して、中年期の糖尿病に関連して20年間における認知機能低下が19%以上増大したと報告した。また耐糖能障害を有する患者では、正常

者と比較して認知機能低下が有意に大きく、糖尿病罹患歴が長い程認知機能低下が著しいと結論づけた。認知機能のうち、情報処理速度と遂行機能の障害に注目し、その背景には皮質下や灰白質に障害をもたらす微細血管系の関与を指摘している。詳細な機序や原因はまだ不明な点が多いが、糖尿病患者で動脈硬化による微細血管系の循環不全や虚血性変化の増加が報告されており^{13,14)}、中年期における糖尿病の予防と良好な血糖コントロールは老年期の認知機能低下を防ぐ可能性が示唆された。本研究でも、年齢や糖尿病罹患歴といった高血糖暴露期間にMMSE点は有意な相関を認めていた。

またCAVIは、血圧に依存しない動脈の硬さ(arterial stiffness)を簡易にかつ正確に測定できる本邦で開発された非観血的動脈硬化指標である。CAVIは、生活習慣病と呼ばれる高血圧、糖尿病、脂質異常症、メタボリックシンドローム、肥満患者での上昇が報告されている⁸⁾。CAVIは古くから動脈硬化診断に使用されていた大動脈血圧脈波伝播速度(pulse wave velocity : PWV)とは異なり血圧や交感神経活動の影響を受けないことが特徴である。

糖尿病患者では、CAVIは血圧に関係なく高値を呈し、抗糖尿病薬あるいはインスリン治療にて血糖を改善するとCAVI値は低下することが知られている。本研究では、血管内皮機能は測定していないが、CAVI値を代用することにより、動脈硬化の評価を行う事ができ、認知機能障害のリスクの予期につながる可能性があると考え

られる。

本研究の限界としては、①対象症例数が少ない事、②認知機能の評価がMMSEのみで行われている事、③認知機能低下の原因をすべての症例に明らかにできていない事、④動脈硬化性の評価がCAVIのみで行われている事、⑤血管内皮機能を測定していない事があげられる。今後多くの症例で検討し、この結果を見直していく予定である。

結 語

高齢者入院糖尿病患者において、認知機能は、罹患歴や動脈硬化が影響を与える事が示唆された。

中年期からの糖尿病管や動脈硬化抑制が老年期の認知機能と関連する可能性が示唆された。

文 献

- 1) Cheng G, Huang C, Deng H, Wang H : Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment : a meta-analysis of longitudinal studies. *Intern Med J* **42** : 484-491, 2012.
- 2) Kopf D, Frölich L : Risk of incident Alzheimer's disease in diabetic patients : a systematic review of prospective trials. *J Alzheimers Dis* **16** : 677-685, 2009.
- 3) Yaffe K, Falvey CM, Hamilton N, et al : Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. *JAMA Intern Med* **173** : 1300-1306, 2012.
- 4) Feil DG, Pearman A, Victor T, et al : The role of cognitive impairment and caregiver support in diabetes management of older outpatients. *Int J Psychiatry Med* **39** : 199-214, 2009.
- 5) Buse JB : Type 2 diabetes mellitus in 2010 : individualizing treatment targets in diabetes care. *Nat rev Endocrinol* **7** : 67-68, 2011.
- 6) Sakurai T, Iimuro S, Sakamaki K, 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 Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial. *Geriatr Gerontol Int* **12** : 117-126, 2012.
- 7) 杉下守弘, 逸見功. JADNI 研究 : MMSE-J (精神状態短時間検査—日本版) の妥当性と信頼性について : A preliminary report. *認知精神学* **12** : 186-190, 2010.
- 8) Shirai K, Hiruta N, Song M, et al : Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) as a Novel Indicator of Arterial Stiffness : Theory, Evidence and Perspectives. *J Atheroscler Thromb* **18** : 924-938, 2011.
- 9) Yamazaki Y, Miwa T, Sakurai H, et al : Clinical backgrounds and morbidity of congestive impairment in elderly diabetic patients. *Endocr J* **58** : 109-115, 2011.
- 10) Umegaki H, Iimuro S, Shinozaki T, et al : Risk factors associated with cognitive decline in the elderly with type 2 diabetes : pooled logistic analysis of a 6-years observation in the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial. *Geriatr Gerontol Int* **12** : 110-116, 2012.
- 11) 鈴木國弘, 青木千枝, 飯嶋寿江, 他 : 2型糖尿病患者の血管内皮機能評価およびその関連因子の検討 : *Dokkyo journal of medical sciences* **40** : 169-174, 2013.
- 12) Rawling AM, Sharrett AR, Schneider AL, et al : Diabetes in midlife and cognitive change over 20 years : a cohort study. *Ann Intern Med* **161** : 785-793, 2014.
- 13) Jokinen H, Kalska H, Mäntylä R, et al : Cognitive profile of subcortical ischemic vascular disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **77** : 28-33, 2006.
- 14) Selnes OA, Vinters HV : Vascular cognitive impairment. *Nat Clin Pract Neurol* **2** : 538-547, 2006.

A Survey of Cognitive Function and Related Factors in Elderly Patients with Type 2 Diabetes

Kanako Kato, Kunihiro Suzuki, Masaaki Sagara, Chie Aoki,
Teruo Jojima, and Yoshimasa Aso

Department of Endocrinology and Metabolism Dokkyo Medical University

Objective : Type 2 diabetes is reportedly associated with the risk of developing dementia. Hence, we surveyed elderly patients with type 2 diabetes to investigate the actual level of cognitive function decline and examine factors that affect cognitive function.

Methods : From among 64 patients with type 2 diabetes who underwent inpatient treatment in the Department of Endocrinology and Metabolism of Dokkyo Medical University between February and April 2014, we selected as study subjects 35 patients aged ≥ 60 years (23 men and 12 women) who had no history of multiple diabetic complications or cardiovascular disease. The Mini-Mental State Examination (MMSE) was used to assess cognitive function. The correlations of cognitive function (MMSE score) with age, glycemic control (HbA1c), blood pressure, fat, smoking, diabetes history, and cardio-ankle vascular index

(CAVI) as an index of arteriosclerosis were investigated.

Results : Cognitive function decline was suspected in 31.4% of the elderly patients with diabetes. Simple correlations were found between MMSE score and age, diabetes history, and CAVI score. In particular, diabetes history and CAVI score were identified as significant risk factors in a multivariate analysis.

Conclusion : Our results suggest that disease history and arteriosclerosis may affect the cognitive function of elderly patients with type 2 diabetes, and that diabetes management and arteriosclerosis control from middle age may be associated with cognitive function in old age.

Key words : Type 2 diabetes mellitus, Cognitive function, Mini-Mental State Examination (MMSE)