

高齢者糖尿病とフレイル

▶ 荒木 厚

東京都健康長寿医療センター
糖尿病・代謝・内分泌内科
内科総括部長



フレイルとは？

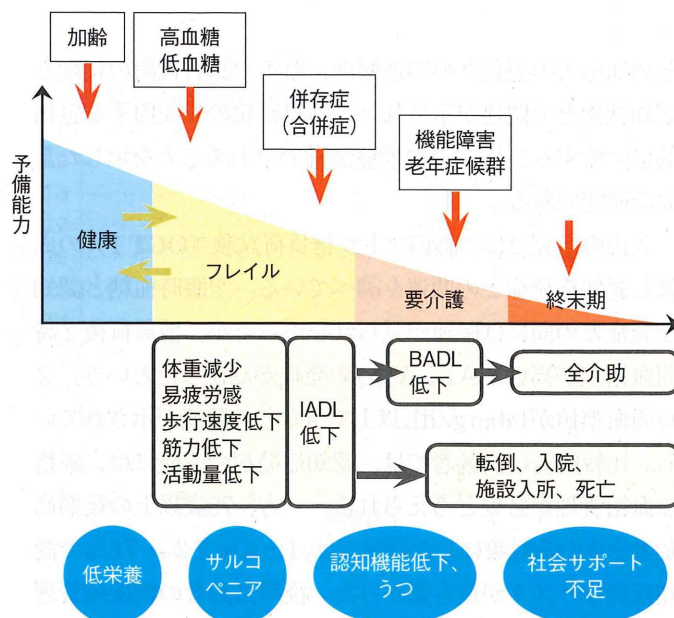
超高齢社会を迎え、高齢の糖尿病患者は増加している。元気で仕事をしている患者や認知症、寝たきりとなっている患者など、多様な高齢糖尿病患者にどのような治療方針を立てていくかが問題となる。海外の高齢者糖尿病のガイドラインでは、こうした高齢患者の治療方針を決めるための条件として、認知症、ADL（日常生活動作）低下、併発疾患などの他にフレイル（frailty）を用いている。

フレイルは加齢に伴う生理機能（予備能）の低下や機能低下、疾患が蓄積した結果、ストレスによって恒常性が破綻し、要介護や死亡をきたしやすい状態を示し、健康と要介護の中間の状態を示す（図1）。フレイルの患者は、低血糖や感染症などストレスによって、容易に転倒、要介護、入院、施設入所、死亡などをきたす。

狭義と広義のフレイル

Friedらは体重減少、易疲労感、歩行速度低下、筋力低下、活動量低下を用いて5項目中の3項目以上当てはまる場合をフレイル、1～2項目当てはまる場合をプレフレイルと定義した。こうしたフレイルはフェノタイプ（表現型）に基づいたフレイルと呼ばれ、狭義のフレイルである。早期に発

図1 高齢者糖尿病とフレイル



糖尿病患者では歩行速度低下、IADL 低下、BADL 低下、サルコペニア、認知機能低下などを起こしやすく、フレイルになりやすい。加齢、高血糖、低血糖、合併症もフレイルを重症化させる。

見することで運動や栄養などに介入でき、プレフレイルや健康状態に戻せる点が重要である。

一方、身体的なフレイル（physical frailty）だけではなく、認知機能低下などの精神的フレイル（cognitive frailty）や社会ネットワークの減少などの社会的フレイル（social frailty）をも含む広義のフレイルも指摘されている。

広義のフレイルにはMPI（multidimensional prognostic index）のように、高齢者総合機能評価（CGA）に基づいた指標もある。MPIはBADL（基本的日常生活動作）、IADL（手段的日常生活動作）、認知機能、併発疾患、栄養状態、褥瘡のリスク、薬剤数、同居の状態の8項目からなり、高齢者の死亡を予測する。

広義のフレイルには重症度があり、重症であると平均余命が短い。CSHA（Canadian Study of Health and Aging）のClinical Frailty Scaleでは、重症度が4度は易疲労感、歩行速度の低下、5度はIADL低下、6度はBADL低下、7度は全介助となっている。フレイルの指標は暦年齢よりも死亡のリスクをよく反映するので、血糖コントロールの目標の設定に用いることができる。

糖尿病はフレイルやサルコペニアになりやすい

糖尿病患者はフレイルになりやすい。東京都豊島区住民502人を対象とした調査では、糖尿病患者、糖尿病がない対

照のフレイルはそれぞれ11.5%、6.2%であり、糖尿病患者では約1.9倍フレイルが多いという結果が得られた（荒木ら：未発表データ）。また、海外の高齢者761人の横断調査では、健康、プレフレイル、フレイルの順に糖尿病の頻度はそれぞれ、17.4%、29.5%、35.1%と増えていた（Ricci NA et al. 2014）。

糖尿病でフレイルの頻度が多いのは、サルコペニアをきたしやすいためであると考えられる。サルコペニアは筋肉量の低下、かつ筋力の低下または身体能力低下と定義される。未治療の糖尿病患者では下肢の除脂肪量が減りやすいという報告があるが、筋肉量はむしろ増えているという報告もある。糖尿病患者では筋肉量を筋力で割った筋肉の質が低下しやすい。もっと重要なことは、糖尿病患者では歩行速度低下や片足立ち時間で評価されるバランス能力などの身体能力が低下していることである。我々の調査でも、糖尿病患者ではTimed Up & Goテストの時間延長、片足立ち時間の短縮などの身体能力の低下があり、それが糖尿病における転倒の頻度増加につながっている。

また、糖尿病患者は広義のフレイルの要素であるIADL障害を1.65倍、BADL障害を1.82倍起こしやすい。

さらに、高血糖はフレイルを起こしやすい。Women's Health and Aging Studyにおける70～79歳の追跡調査では、HbA1c 8.0%以上の糖尿病患者は5.5%未満の人と比べて約3.8倍フレイルをきたしやすい。また、重症低血糖もフレイルと関連する。イタリアの高齢糖尿病患者の調査では、フレイルを上記のMPIで評価すると高血糖のみならず低血糖もMPIで評価したフレイルと関連している（Pilotto A et

al. 2014）。

糖尿病にフレイルが合併すると死亡しやすい。70歳以上の2305人の追跡調査では、フレイルをClinical Frailty Scaleで5度以上（IADL低下より重症）と定義すると、フレイルを合併した糖尿病患者の余命は23カ月と、かなり短くなるという（Hubbard RE et al. 2010）。

糖尿病におけるフレイルの機序

上記の高血糖、低血糖以外にインスリン抵抗性、炎症、低栄養、大血管障害、脳白質病変、ホルモンの異常などが糖尿病におけるフレイルの機序として考えられる。

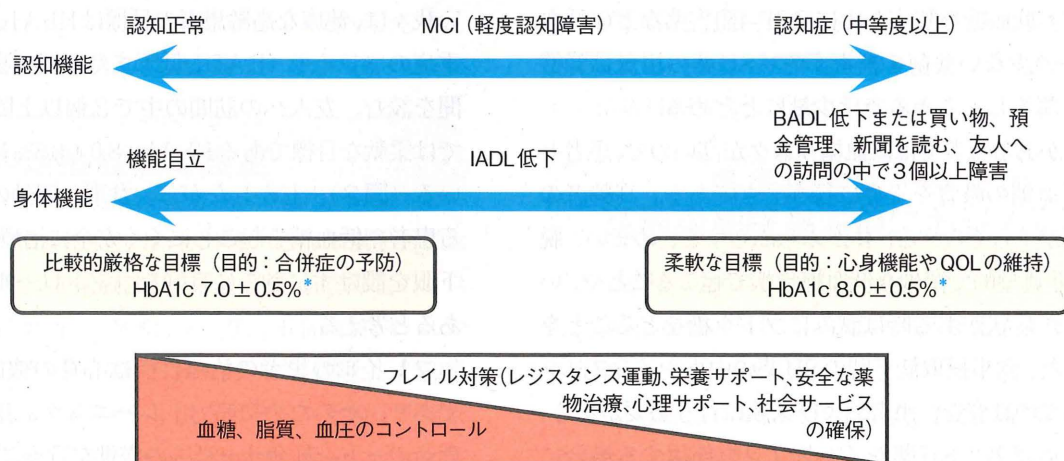
インスリン抵抗性や炎症はフレイルやサルコペニアの発症に重要な役割を示す。The Cardiovascular Health Studyでの追跡調査では、HOMA-IRとCRP高値がフレイルの危険因子であった。また、高齢糖尿病患者におけるメトホルミン投与の死亡減少の効果は、フレイルがない患者で見られることから、インスリン抵抗性を改善することでフレイルを防止する可能性もある。

大血管障害の合併もフレイルと関連する。San Antonio Longitudinal Study of Agingでは、大血管障害を合併した糖尿病患者においてフレイルへの移行が起こりやすかった。

フレイルを踏まえた運動、食事

フレイルやサルコペニアを予防するためには、高齢糖尿病患者では有酸素運動のみならず、レジスタンス運動（筋

図2 フレイルを考慮した血糖コントロール目標と治療(私案)



* 低血糖を起こしにくい薬剤や食事・運動療法のみで治療している場合には下限を設けず、可能な限り良好なコントロールをめざす

力トレーニング)を行うことが大切である。高齢糖尿病患者でも除脂肪量が増え、ADLやQOLが改善する。また、GREAT2DO trialではPRT (progressive resistance training)を週3回12カ月間行い、PRT群では筋肉量が増加し、筋肉量の増加した患者ほどHbA1cやHOMA-IRが改善し、インスリン抵抗性と血糖を改善した。

既にフレイルがある患者の場合は、介護保険などを利用することで、デイケアや訪問リハビリなどで筋力トレーニングを行う。フレイルの患者でも、筋力トレーニングを含む多要素の運動を週3回、5カ月以上行くとIADL、BADL、移動能力が改善する。また、フレイルがある患者では、筋力・バランストレーニング、適切な血糖コントロール、薬剤数を減らすこと、環境要因の調整などの転倒の予防対策を立てることが大切である。

食事は十分なエネルギーとたんぱく質をとり、体重が減らないようにする。体重減少がある場合にはその原因を精査することと栄養サポートを行って、十分なエネルギー量を確保することが大切である。とくに高齢者の減量は、運動療法を併用しないで、食事療法のみで行うとサルコペニアを悪化させるので注意を要する。

フレイルを踏まえた薬物療法

フレイルを持つ高齢糖尿病患者の薬物療法は、まず低血糖などの薬物有害作用によってフレイルを悪化させないように注意することが大切である。

フレイルを合併した患者は、重症低血糖を起こしやすい。こうした患者が重症低血糖を起こすと、フレイルの重症度を悪化させ、悪循環を形成する。したがってフレイルの患者では、重症低血糖を防ぐためにDPP-4阻害薬などの低血糖のリスクの少ない薬剤を選択する。SU薬の用量は腎機能に応じて調節し、できるだけ少量にとどめる。

フレイルがある患者では低血糖リスクが高いため、患者と介護者に低血糖の教育を十分に行うべきである。高齢者の低血糖は頭がくらくらする、体がふらふらする、めまい、脱力感など、非典型的で微妙な低血糖症状で起こることや、いつもと違った症状がある時は試みにブドウ糖をとることを伝える。また、食事摂取低下時のSU薬の中止やインスリン減量についての教育を、患者および家族に行う必要がある。

フレイルの患者でSU薬やインスリンを使用する場合にはHbA1cの下げすぎに注意する。高齢者における経口血糖

降下薬の重症低血糖の頻度は、HbA1c 7.0%未満で指数関数的に上昇する。ナーシングホームに入所が望ましいフレイルの糖尿病患者367人(平均年齢80歳)の追跡調査では、HbA1cが8.0%台の人のほうがHbA1c 7.0%未満の人と比べて、2年間の機能低下または死亡が少ないと報告されている(Yau CK et al. 2012)。

フレイルの患者でのメトホルミン、GLP-1受容体作動薬の使用は注意を要する。使用する場合には消化器症状、体重減少によるサルコペニアの悪化に注意する。SGLT2阻害薬も脱水、サルコペニアの悪化に注意が必要である。ピオグリタゾンも骨折をきたしやすいので、フレイルの患者での使用は注意を要する。転倒歴がある患者での使用は控える。

フレイルを考慮した血糖コントロール目標

海外のガイドラインでは、フレイルによって血糖コントロール目標値を変えている。European Diabetes Working Party for Older Peopleでは、単一システム障害(糖尿病のみ)で他の大きな併発疾患がない患者の目標値はHbA1c 7.0~7.5%であるのに対し、フレイル(要介護、多くの併発疾患、認知症、施設入所)の患者ではHbA1c 7.6~8.5%としている。

IDF(国際糖尿病連合)のガイドラインでは、機能的に依存した患者のサブカテゴリーとしてフレイルと認知症の患者を設定している。フレイルや認知症の患者の目標値はHbA1c 7.0~8.5%としている。フレイルの患者のHbA1cの上限が8.5%となっているのは、平均余命が短いので血糖コントロールの意義が相対的に短くなるという考え方に基づく。

我々は、健康な高齢患者の目標はHbA1c $7.0 \pm 0.5\%$ とし、重症のフレイル(BADL低下または買い物、預金管理、新聞を読む、友人への訪問の中で3個以上障害)がある患者では柔軟な目標であるHbA1c $8.0 \pm 0.5\%$ にすべきと考えている(図2)。しかしながら、食事・運動のみで治療している患者や低血糖を起こしにくく安全に治療できる場合には、下限を設けずにさらに良好なコントロールを目指すべきであると考ええる。

フレイルの患者の治療目標は心身の機能やQOLの維持であり、そのために筋力トレーニング、栄養サポート、心理サポート、社会サービスの提供を行うことが大切である。

MA