

高齢糖尿病 患者の 増加の現状と 問題点

▶ 横野浩一

北播磨総合医療センター
(兵庫県小野市) 病院長



超少子高齢・人口減少社会を迎えて

日本は世界に類を見ないスピードで高齢化が進行しており、2013年の敬老の日の統計によると65歳以上の高齢者は25%になり、日本人の4人に1人が高齢者という超高齢社会を迎えている。一方で少子化は深刻で、数年後には75歳以上の後期高齢者人口が小児人口を追い抜くと推計され、その結果15～65歳未満の生産年齢人口は激減してゆく。そして2050年頃にはすべての人口区分が減少し、2100年には現在の人口の3分の1まで減少すると推定されている。このような人口動態は医療の世界にも大きな影響を与えると思われる。特に高齢者人口比率の増加と、それを支える生産年齢人口の減少は顕著で、高齢者を心身ともに支えるキーパーソンの存在が希薄となり、これから的高齢者医療は高齢者の身体面や精神面のみならず、社会的な側面も十分に考慮して対応していかなければならない。

高齢者における耐糖能低下の機序

厚生労働省による「2012年国民健康・栄養調査」によると、1997年の調査以来増加していた糖尿病の疑いおよび可能性例の総数は2012年の調査で初めて減少に転じた。しかし、男女とも60歳以上の年代ではその減少率は少なく、70

歳以上では3人に1人が糖尿病かその予備軍と考えられる。高齢者における糖尿病予備軍の増加には、加齢に伴う耐糖能の低下が大きな要因となっている。その機序として加齢によって変化する種々の因子が関与しているが、骨格筋の減少と内臓脂肪の相対的な増加がインスリン抵抗性を惹起する可能性が指摘されている。特に最近の研究で「加齢に伴う筋力の低下、または老化に伴う筋肉量の減少」はサルコペニア (sarcopenia)、さらに「体脂肪、内臓脂肪の増加を伴う場合」はsarcopenic obesityと呼ばれ、これらの現象が耐糖能の低下のみならず、老化そのものに結び付く重要な変化であることが注目されている。加齢に伴う一次性サルコペニアは、欧米の報告では65歳以上で25%に、80歳以上で50%以上に認められると警告されている。

この変化は糖尿病の2大成因の一つであるインスリン抵抗性を助長するのみならず、メタボリック症候群の誘導因子でもあり、高齢者における生活習慣病の発症を容易に助長させる。加えて、歩行時の転倒や骨折の要因ともなり、寝たきりや認知症の発症など、老年症候群を惹起する最大の変化としてその予防と早期治療が重視されている。サルコペニアの予防と治療には、食事では分枝鎖アミノ酸のうちのロイシンを多く含む肉類や乳製品の摂取と、運動では歩行が主体の有酸素運動よりもいわゆる筋トレといわれるレジスタンストレーニングの有効性が報告されている。しかし、高齢者では従来慣れ親しんだ生活習慣の変更はそう容易ではなく、食事・運動療法の留意点に注意し、青壮年者よりきめ細かな個々人の能力に応じた指導が強く望まれる。

高齢者糖尿病の臨床上的特徴

高齢者糖尿病には、青壮年者と異なる臨床的特徴がある。表1にその特徴を示す。高齢者は理解力や日常生活動作 (ADL) の低下を呈する例が多く、肉体的側面に加えて精神的背景、家族関係といった社会的条件の個人差などが多様であり、大きな特徴として挙げられる。また、高齢者糖尿病の診断の際は、HbA1cだけの評価では、高齢者に特徴的な食後高血糖を見逃してしまう可能性があることに注意する。「糖尿病の分類と診断基準に関する委員会」が1999年に報告した高齢者における糖尿病の診断基準では、空腹時血糖値およびOGTT (経口ブドウ糖負荷試験) 2時間値の判定基準は青壮年者と同じであるが、高齢者では空腹時血糖値に

表1 高齢者糖尿病の臨床的特徴

- 身体的・精神的・社会的に個人差が大きく多様性がある
- 口渴・多飲などの高血糖による自覚症状が出にくい
- 食後高血糖をきたしやすい
- 低血糖の自覚症状が非定型的で無自覚性低血糖や重篤な遷延性低血糖をきたすことが多い
- シックデイに陥りやすく急性代謝障害を起こしやすい
- 種々の合併症を有している患者が多い

比べて、OGTT 2時間値が上昇するものが多いとしている。

一方で、高齢糖尿病患者の多くは罹病期間が長く、血管病変リスクがより高いことも懸念される。このように、高齢者では糖尿病の成因、年齢、罹病期間、重症度、合併症の有無や進行度が多彩であるため、その治療では、運動・食事療法を基本とすることに変わりないが、画一的な治療目標の設定ではなく患者個人の状況に応じた対応が求められる。

この場合、高齢者の慢性疾患のより良い治療と管理のために導入される高齢者総合機能評価（comprehensive geriatric assessment；CGA）は、糖尿病患者においても極めて有用である。

高齢者糖尿病治療の留意点

高齢者糖尿病の治療では、大血管、細小血管合併症の発症予防とともに、自立した生活を困難にする認知症、ADL低下など、生活機能障害が起きないようにする管理が求められる。QOLの低下を誘発する因子としては、特に低血糖の発症が重要である。なぜなら高齢者糖尿病では、低血糖による自律神経症状と神経糖欠乏症状の自覚が乏しいことが報告されているからである。さらに、低血糖の後に血糖値が正常化しても、30分以上は認知機能が低下したままであることも示唆されている。このような低血糖の自覚症状の乏しさから、高齢者では低血糖の発見が遅れ、重症化しやすい。

低血糖と認知症の関連については、米国の高齢糖尿病患者を7年間

追跡したコホート研究では、低血糖の発現頻度が高いと、認知障害が進行するリスクが高まることが報告されている。年間1回以上、比較的重症な低血糖が発生した症例では、低血糖のない症例と比較して認知症の発現頻度は44%増加していた。また、認知症未発症の高齢糖尿病患者を12年間追跡して、入院を要する低血糖と認知症発症との関係を検討した研究では、低血糖イベントを発現したことのある患者の認知症発症率は、低血糖イベントのない患者よりも2倍高く、後に認知症と診断された患者の低血糖発現率は、認知症とされなかった患者よりも3倍高いことが報告されている。

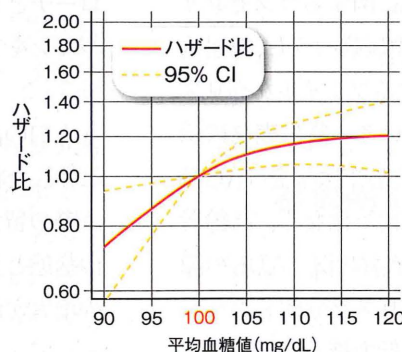
さらに、65歳以上で認知症のない症例を6.8年間追跡したコホート研究では、非糖尿病患者、糖尿病患者ともに血糖値が高いほど認知症の発症リスクが高かったが、糖尿病患者では、血糖値が低くても認知症発症リスクが高かった（図）。糖尿病患者の平均血糖値と認知症の発症頻度にJカーブ現象が認められたのは、薬物投与により平均血糖値が低い症例では低血糖が出現しているためと考えられる。逆に認知機能低下や認知症を伴った65歳以上の高齢糖尿病患者では低血糖のリスクが高まることも報告されている。

このように、高齢者糖尿病の低血糖と認知症は双方向性に関係しており、低血糖は認知症発症のリスクを高める一方で、認知症が高齢者糖尿病における低血糖の誘因となることに十分注意する必要がある。

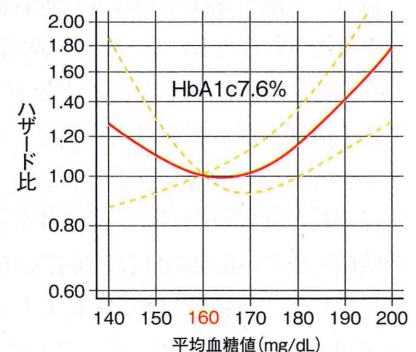
高齢者糖尿病の治療方針

日本糖尿病学会では、合併症予防を目指した血糖管理目

図 平均血糖値と認知症リスクの関係
非糖尿病患者



糖尿病患者



*認知症のない65歳以上(2067例)の追跡期間6.8年(中央値)において認知症リスクと血糖値の相関関係を検証
Crane PK et al: N Engl J Med, 2013

表2 ADAとAGSによる高齢者糖尿病治療指針

患者の状況 (病状・併存症)	HbA1c* (%)	血糖 (mg/dL)		血圧 (mmHg)
		空腹時	就寝前	
糖尿病のみの低リスク者 併存症ほとんどなし ADL正常 認知機能正常	<7.5%	90~130	90~150	<140/80
中等度のリスク者 多くの慢性併存症** 2+のIADLの障害 MCI	<8.0%	90~150	100~180	<140/80
高リスク者 長期療養・末期慢性疾患 2+のADLの障害 重篤な認知症	<8.5%	100~180	110~200	<150/90

* 重篤あるいは反復する低血糖または過度な治療負担が生じる場合は下限をもうける

** 慢性併存症: 関節炎・がん・うつ・血性心不全・うつ・肺気腫・転倒・高血圧・尿失禁・慢性腎不全・心筋梗塞・脳梗塞 など

Consensus Statement from ADA and AGS: Diabetes Care 35: 2657, 2012

標値としてHbA1c 7.0%未満を提示しているが、患者の病態に応じて個別に血糖管理目標を設定することの重要性も強調している。高齢者は多くの面で多様性に富んでいるため、患者個人の状態、合併症によって治療目標を設定し、特に虚弱（フレイル）な高齢者糖尿病では血糖コントロール目標をHbA1cで1%ほど高めにすること、血糖を下げすぎないような配慮も必要としている。

高齢2型糖尿病患者を対象に、血糖・脂質・血圧などの多因子介入の効果を検討するために日本で実施された多施設前向き介入ランダム化比較試験Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial (J-EDIT) では、7年間の追跡調査の結果、血糖と脳血管障害など糖尿病関連合併症の発症との間にUあるいはJカーブ現象を認め、高血糖は避けるべきであるがgood controlを維持するメリットは明らかではないと報告されている。

最近、高齢者糖尿病の血糖管理目標に関するコンセンサスが報告されるようになった。高齢者糖尿病のうち、糖尿病のみの低リスク者と、認知症などを有するフレイルな高リスク者で血糖管理目標を別個に設定している。特に表2に示すように、米国の糖尿病学会（ADA）と老年医学会（AGS）が発表した共同声明では、高齢者を年代ではなく、高齢者で発症しやすい疾患の併存と併存症の治療状況、ADLの障害程度および認知症の度合いに応じてリスク分類したうえで、治療目標を設定している。さらに、低血糖や治療負担に応じて空腹時血糖値やHbA1cの下限値を設けている。

高齢者糖尿病の薬物治療

高齢者では薬物動態が変化しており、腎排泄が低下していることが多く、特定の薬剤への感受性が高くなる。薬物治療では副作用を最小限に抑えるために腎機能に留意し、薬剤の減量を考慮するなどの十分な注意が必要である。特に、腎機能が低下している患者では、経口糖尿病薬による低血糖はインスリンによる低血糖よりも昏睡や入院期間の長期化などにつながる割合が高いとの報告もあるため、腎機能に注意しながらの投与が必要である。

高齢者への経口糖尿病薬投与時に特に留意すべき副作用は、スルホニル尿素（SU）薬による低血糖、ビグアナイド薬による乳酸アシドーシス、チアゾリジン薬による骨折や心不全、 α -グルコシダーゼ阻害薬（ α -GI）による消化器症状（放屁、腹部膨満）である。

また、日本で2014年に発売されたSGLT2阻害薬については、日本糖尿病学会から高齢者への投与は慎重に適応を考えたうえで開始するよう勧告が出されている。特に、SGLT2阻害薬投与により通常体液量が減少するので、脱水が脳梗塞などの発現に至りうることに改めて注意喚起し、高齢者や利尿剤併用患者等の体液量減少を起こしやすい患者に対する本薬投与は、十分な理由がある場合のみとするよう限定している。

13年に発表されたIDF（国際糖尿病連合）のガイドラインでは、高齢者2型糖尿病の薬物療法による血糖コントロールのアルゴリズムが示されている。注目すべき点は、青壮年の治療と異なり、65歳以上の高齢者糖尿病治療では、一次治療をメトホルミンとする通常のアプローチであっても、二次治療はSU薬とDPP-4阻害薬に絞られている点、代替アプローチとして一次治療をSU薬とDPP-4阻害薬とし、メトホルミンを二次治療とする点である。

人口の高齢化に伴い、高齢者糖尿病は増加し続けている。こうした状況の中、高齢者糖尿病の病態を把握し、治療を行う際の留意点を理解することは重要である。高齢者糖尿病の病態として、近年、サルコペニアによるインスリン抵抗性の増大が注目されているが、今後はより詳細な機序の解明によって、高齢者糖尿病の発症予防と治療に向けた新たな戦略の展開が期待される。

MA