

長寿医療研究開発費 2021年度 総括研究報告

高齢者糖尿病における糖・インスリン代謝異常が認知機能及び脳構造変化に及ぼす影響 (20-22)

主任研究者 杉本 大貴 国立長寿医療研究センター もの忘れセンター 研究員

研究要旨

全糖尿病患者の約75%は60歳以上であり、糖尿病は、認知症の発症リスクを約2倍に高める。しかし、HbA1cを指標として血糖コントロールを適正に行っても、認知機能低下を抑制したとの報告はみられない。この背景には、HbA1cが適正範囲であっても、低血糖や食後高血糖、血糖変動が認知機能に影響を及ぼす可能性を検討されていないことが考えられる。持続血糖モニタリング(Continuous Glucose Monitoring: CGM)を用いた“質の高い血糖管理”が認知機能に及ぼす作用を明らかにすることが必要である。しかし、CGMで捉えることが可能となる高血糖や低血糖の持続、血糖変動などの血糖異常が、認知機能低下、脳構造に及ぼす影響は明らかでない。また、高齢者の食生活、身体活動や睡眠などの生活習慣要因と血糖異常との関連も明らかでない。上記背景より、本研究班は、高齢者2型糖尿病を対象とした24ヵ月間の前向き観察研究を行うことで高齢者糖尿病の認知症予防のエビデンスを集積することを目的として、以下の5つの研究項目を実施する。

1. 糖・インスリン代謝異常が認知機能及び脳構造の変化に及ぼす影響に関する研究(櫻井・杉本)
2. 糖・インスリン代謝異常の生活習慣要因の探索(安藤・杉本)
3. 糖・インスリン代謝異常がフレイルに及ぼす影響に関する研究(徳田・杉本)
4. 高齢者糖尿病の血糖コントロール目標の臨床的意義に関する研究(川嶋・杉本)
5. 高齢者糖尿病レジストリの構築(徳田・杉本)

2021年度は、研究計画に沿って国立長寿医療研究センター代謝内科の外来通院患者を対象にリクルートを行い、2021年12月31日までに106例の同意取得が得られ、目標登録数を達成した。また、全対象者の初期評価を完了し、一部対象者は12ヵ月時の評価を開始した。

主任研究者

杉本 大貴 国立長寿医療研究センター もの忘れセンター (研究員)

分担研究者

櫻井 孝 国立長寿医療研究センター 研究所 (研究所長)
安藤 貴史 国立長寿医療研究センター 予防科学研究部 (外来研究員)
徳田 治彦 国立長寿医療研究センター 病院 (副院長)
川嶋 修司 国立長寿医療研究センター 長寿検診部 (部長)

A. 研究目的

本研究は、高齢者 2 型糖尿病を対象とした 24 ヶ月間の前向き観察研究を行うことで高齢者糖尿病の認知症予防のエビデンスを集積することを目的として、以下の 5 つの研究項目を実施する。

【個別研究の目的】

糖・インスリン代謝異常が認知機能及び脳構造の変化に及ぼす影響に関する研究

現在最も広く使用されている血糖指標である HbA1c を基準として、厳格に血糖コントロールを行っても、認知機能低下を抑制することはできない (Tuligenga RH. *Endocr Connect.* 2015;4:R16-24.)。この背景には、高齢者糖尿病の特徴として、HbA1c が適正であっても、CGM を用いて 24 時間持続的に血糖測定を行うと、食後高血糖や低血糖などの血糖変動を起こしていることが挙げられる (Munshi MN, et al. *Arch Intern Med.* 2011.)。近年、この血糖変動が、脳萎縮や脳小血管病と関連し認知機能低下をきたすことが明らかにされている。しかし、脳萎縮や脳小血管病などの病変が、頭部 MRI 画像上で視覚的に認識されるより以前に、既に神経線維の連絡路である大脳白質の微細構造には異常が生じている (Sanjari Moghaddam H, et al. *Front Neuroendocrinol.* 2019.)。つまり、糖尿病に合併する認知症を予防するためには、脳微細構造の異常を早期から捉え、その進展を抑制・改善する必要がある。しかし、高血糖や低血糖、血糖変動などの血糖異常が脳微細構造に及ぼす影響は明らかでない。

本研究では CGM によって評価した糖・インスリン代謝異常と認知機能及び脳構造の変化 (脳萎縮、脳小血管病、白質、深部灰白質を含む灰白質の微細構造) の関連を明らかにする。

糖・インスリン代謝異常の生活習慣要因の探索

近年、血糖変動が、脳萎縮や脳小血管病、認知機能低下と関連することが報告されており、糖尿病に合併する認知症を予防するためには血糖変動を抑制・改善する必要がある。また、2019 年に 国際コンセンサスグループにより CGM による血糖コントロールの指針が示された (Battelino T et al. *Diabetes Care.* 2019;42:1593-1603)。この指針では、血糖値の適正域 (Time in range: TIR)、高血糖域 (Time above range: TAR)、低血糖域 (Time below range: TBR) を設定し、それぞれが占める割合の推奨値が示された。これまでに、TIR の関連因子としては、罹病期間や糖尿病性末梢神経障害、TBR の関連因子としては HbA1c、

SU 剤、グリニド薬、インスリンなどの重症低血糖が危惧される薬剤の使用が報告されたが (Kuroda N, et al. J Diabetes Investig. 2021;12:244-253.)、高齢者の食生活、身体活動や睡眠などの生活習慣要因と血糖異常との関連は明らかでない。

本研究は、認知症予防を目指した糖・インスリン代謝異常に対する非薬物的介入手段開発のための基礎的データを得るために、糖・インスリン代謝異常に関連する生活習慣要因 (身体活動、睡眠、食事要因) を探索的に調査する。

糖・インスリン代謝異常がフレイルに及ぼす影響に関する研究

高齢者糖尿病では、大血管障害や細小血管障害などの合併症に加え、近年では様々な老年症候群、特にフレイルや認知障害をきたしやすいことが明らかになってきた。フレイルには、身体的フレイル、認知的フレイル、社会的フレイルなどの多面性があることが知られる。近年ではオーラルフレイルの概念も提唱され、それぞれのフレイルについて要介護状態や認知症の発症リスクの増加と関連することが報告されている。

血糖コントロールとフレイル、特に身体的フレイルの関連については、高血糖と低血糖、いずれもが身体的フレイルと関連するとするエビデンスが蓄積されている。加えて、高齢者糖尿病の糖代謝異常の特徴として、食後高血糖や低血糖を含む血糖変動をきたしやすいことが挙げられ、近年、血糖変動がフレイル、特に身体的フレイルに及ぼす影響について関心が高まっている。

本研究では CGM によって評価した糖・インスリン代謝異常と様々なフレイル (身体的フレイル、認知的フレイル、社会的フレイル、オーラルフレイル) との関連を明らかにする。

高齢者糖尿病の血糖コントロール目標の臨床的意義に関する研究

現在最も広く使用されている血糖指標である HbA1c を基準として、厳格な血糖コントロールを行うことで認知機能低下を抑制できるとするエビデンスはない。厳格な血糖コントロールは、低血糖のリスクを上昇させるが、低血糖の既往は認知症の発症リスクを上昇させる。また、高齢者糖尿病において厳格な血糖コントロールは心血管疾患の合併症の抑制にはつながらず、かえって死亡のリスクを増加させることも明らかになっている。わが国では、2016 年に「高齢者糖尿病の血糖コントロール目標 (HbA1c 値)」が提唱され、高齢者の身体機能、認知機能、使用薬剤に応じて目標の上限値に加えて、重症低血糖が危惧される薬剤を使用している場合には、目標値の下限値が設定された。我々は、もの忘れ外来に通院する糖尿病患者を対象として、これらの目標値に則って定義した高血糖群、低血糖群の両者が、適正群と比較して 1 年後の日常生活動作の障害リスクが高いことを明らかにした (Sugimoto T, et al. J Am Med Dir Assoc. 2019.)。しかし、認知機能低下への影響は明らかになっていない。

本研究では、ガイドラインで提唱された目標値を達成することで、認知機能低下を抑制できるかどうかを観察研究により明らかにする。

高齢者糖尿病レジストリの構築

本研究班の最終目標は、観察研究によって集積されたエビデンスをもとに介入研究を実施し、高齢者糖尿病の認知症発症を抑制するための予防法を開発することである。先の介入研究を見据えた高齢者糖尿病のレジストリを構築する。

B. 研究方法

本研究は、認知症のない高齢者2型糖尿病（70歳以上85歳以下）100名を対象とした24ヵ月間の前向き観察研究である。図1に研究スケジュールを記載する。

項目	2020年度												2021年度												2022年度												2023年度											
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3
研究計画立案	■																																															
倫理・利益相反委員会	承認												修正申請承認																																			
リクルート													■																																			
評価													← 初期評価 →												← 12ヵ月時評価 →												← 24ヵ月時評価 →											
統計解析および脳画像解析																									■												■											
中間報告および成果発表																									■												■											

図1 研究スケジュール

また、評価スケジュールを表1に示し、主要な評価項目について記載する。

表1. 評価スケジュール

	初回評価	12ヵ月時評価	24ヵ月時評価
研究への同意取得	●		
バイオバンク事業への同意取得	●		
血糖指標およびCGM	●	●	●
神経心理検査	●	●	●
総合機能評価	●	●	●
頭部MRI撮像	●		●

- 血糖指標およびCGM：HbA1c、空腹時血糖、インスリンの評価、CGMを実施する。CGMは、Freestyle リブレ Pro（アボット社）のセンサーを14日間、非利き手の上腕部に装着する。平均血糖、血糖変動（%CV）など血糖変動の指標を算出する。また、2019年に、示されたCGMを使用した血糖コントロールの指針に沿って（Battelino T, et al. Diabetes Care. 2019.）、血糖値の適正域、高血糖域、低血糖域を設定し、それぞれが

測定期間に占める割合(%)を算出する。

- 神経心理検査：全般的認知機能 (MoCA-J)、記憶 (10 単語記銘)、情報処理速度 (符号)、注意/遂行機能 (Trail Making Test)、言語流暢性 (単語想起課題)を評価後、それぞれ Zスコア化し、鋭敏な指標とされるコンポジットスコアを算出する。
- 総合機能評価：3 軸加速度計 2 種 (オムロン活動量計 Active style Pro HJA-750C; アクチグラフ wGT3X-BT) の装着、身体測定 (身長、体重、BMI、血圧、脈拍)、身体機能検査 (握力、歩行速度、椅子立ち座り試験、片脚立位)に加えて、糖尿病、ライフスタイル、日常生活活動、フレイル、食多様性、栄養状態、食欲、身体活動、生活のひろがり、転倒・転倒スコア、睡眠、ソーシャルネットワーク、社会参加、聴覚障害に関する質問紙調査を行う。
- 頭部 MRI 撮像：ベースラインおよび 24 ヶ月後に、3D-T1, T2, 3D-FLAIR, T2*, DWI 画像を撮像する。

以下、個別研究の方法について記載する。

糖・インスリン代謝異常が認知機能及び脳構造の変化に及ぼす影響に関する研究

CGM によって評価した糖・インスリン代謝異常と認知機能及び脳構造の変化 (脳萎縮、脳小血管病、白質、深部灰白質を含む灰白質の微細構造)の関連を明らかにする。撮像した画像をもとに、自動解析システムによる脳実質や大脳白質病変の体積の定量化、またラクナ梗塞、微小出血などの脳小血管病を評価し、脳小血管病スコアを算出する。さらに、DKI を解析することで、脳全体や関心領域の微細構造を Mean kurtosis 値 (MK 値) として算出する (図 2)。白質の障害によって MK 値は減少し、灰白質の変性により MK 値は上昇するとされる。



横断解析では、重回帰分析により、初回登録時の高血糖や低血糖、血糖変動などの血糖異常と脳微細構造や認知機能との関連を明らかにする。縦断解析では、初回登録時の血糖異常が、脳微細構造や認知機能の経時的変化に及ぼす影響を線形混合効果モデルにより明らかにする。また、初回登録時から 24 ヶ月時までの血糖異常の変化と、脳微細構造や認知機能の変化との関連を重回帰分析により明らかにする。加えて、APOE 遺伝子や AD 病理の有無により層別化解析を行うことで糖・インスリン代謝異常と認知機能低下の関連の機序を明らかにする。

糖・インスリン代謝異常の生活習慣要因の探索

3 軸加速度計 2 種の解析することで、エネルギー消費量 (kcal/day)、歩数 (step/day)、運動強度別の活動時間 (min/day)、睡眠時間や睡眠の質、中途覚醒回数などの評価を行う。横断解析では、重回帰分析により、初回登録時の各血糖異常と生活習慣要因との関連を明

らかにする。縦断解析では、初回登録時から24ヵ月時までの生活習慣要因の変化と、血糖異常の変化との関連を重回帰分析により明らかにする。以上の解析により、血糖異常を抑制するための生活習慣への介入手段開発のための基礎的データを得る。

糖・インスリン代謝異常がフレイルに及ぼす影響に関する研究

高齢者糖尿病では、様々なフレイルを合併することが多く、認知症のリスクが高くなる。身体的フレイルは、Friedらの基準に従い、体重減少（6ヵ月間での2～3kgの減少）、活力低下（この2週間わけもなく疲れた感じがする）、握力低下（女性18kg未満、男性28kg未満）、歩行速度の低下（1.0m/秒未満）、活動度の低下（軽い運動・体操、運動・スポーツをしていない）を判定の要素とし、1～2個該当する者をプレフレイル、3個以上該当する者をフレイルと判定する。社会的フレイルは、独居、外出頻度、友人宅を訪れる、家族や友人の役に立っている、誰かと毎日会話をしている、などの5つの項目を判定の要素とし、1つに該当する場合を社会的プレフレイル、2つ以上を社会的フレイルと判定する。オーラルフレイルは、堅いものが食べにくくなった、むせ、義歯の使用、口腔内の乾燥、歯磨き等の8項目を判定の要素とし、オーラルフレイルの判定を行う。認知的フレイルは、身体的フレイルに加えて、軽度認知障害を有する場合に認知的フレイルと判定する。

横断解析は、高齢者糖尿病における各フレイルの有症率を明らかにし、高血糖や低血糖、血糖変動などの血糖異常と各フレイルとの関連をロジスティック回帰分析等で明らかにする。縦断解析では、高血糖や低血糖、血糖変動などの血糖異常の変化が、各フレイルの進展、あるいは改善と関連するかどうかを明らかにする。

高齢者糖尿病の血糖コントロール目標の臨床的意義に関する研究

我が国の「高齢者糖尿病の血糖コントロール目標（HbA1c値）」では、高齢者の身体機能、認知機能、使用薬剤に応じて目標の上限値に加えて、下限値が設定されている。本研究では、目標値を達成することで、認知機能低下を抑制できるかどうかを明らかにする。

研究参加者を、認知機能、ADL、併存疾患等で3つのカテゴリに分類する（カテゴリⅠ：認知機能正常かつADL自立；カテゴリⅡ：軽度認知障害～軽度認知症または、手段的ADL低下、基本的ADL自立；カテゴリⅢ：中等度以上の認知症、または基本的ADL低下、または多くの併存疾患や機能障害）。さらに、各カテゴリにおいて、目標値を参考に、対象者の血糖コントロール状況（HbA1c）によって、①適正群、②高血糖群、③低血糖群に分類し、その後の認知機能低下、ADLの低下との関連を線形混合効果モデルによって明らかにする。

高齢者糖尿病レジストリの構築

本研究班の最終目標は、観察研究によって集積されたエビデンスをもとに介入研究を実施し、高齢者糖尿病の認知症発症を抑制するための予防法を開発することである。そのた

め、先の介入研究を見据えた質の高いレジストリを構築するため、高齢者総合機能評価による包括的な評価を実施する。加えて、研究参加の同意取得後、バイオバンク事業への参加同意を可能な限り取得し、参加者から血液検体約 20ml を採取し、その後、血液検体・情報をバイオバンクに保存する。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針、およびヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に則り計画され、国立研究開発法人国立長寿医療研究センターの倫理・利益相反委員会の承認を得たうえで行われる(承認番号: No. 1439)。特に以下の項目に関しては、以下の対策を講じることとする。

● 同意取得の手続きについて

申請者は、患者が本研究に参加するかどうかを意思決定するために、説明文書を用いて説明し、研究参加への検討をするための十分な時間を設けたうえで、自由意思による研究参加への同意を患者から文書により得る。同意はいつでも任意に撤回できる。説明は、研究の目的を明らかにし、平易な言葉で十分な理解が得られるまで行う。

● 研究対象者から取得された個人情報及び試料について

個人情報は匿名化(初回登録時に被験者識別コードを付する)することで、個人を特定し得ない状態で取り扱う。匿名化の情報は、被験者識別コード対応表等を用いて管理する。匿名化されたデータの保存媒体は、アクセス制御により管理し、専用のコンピュータ端末には盗難防止、ウイルス対策措置をとる。

研究によって得られた結果については、個人が特定できない形で国内外の学会等での発表、英文誌を含む医学雑誌への投稿を行う。

C. 研究結果

2020年度は、研究実施体制の構築(研究協力者への依頼、研究補助員の雇用等)を行い、総合機能評価、神経心理検査、血液・尿検査などの検査項目、脳画像撮像のシーケンスを決定した。決定した項目をもとに研究計画書の作成を行い、2020年9月15日に倫理・利益相反委員会の承認を得た(受付番号 No. 1439)。また、研究計画について臨床試験登録システム UMIN-CTR へ登録を完了し(UMIN000042181)、リクルートを開始した。しかし、新型コロナウイルス感染症の拡大に伴い、当初予定していた症例登録期間である2021年3月31日までに予定の登録数を達成することが困難と判断し、症例登録期間を2021年12月31日までに延長、これに伴い、研究終了時期についても2023年3月31日から2024年3月31日へ延長し、2021年2月17日に倫理・利益相反委員会の承認を得た(受付番号 No. 1439-2)。

2021年度は、2020年度に引き続き研究計画に沿って国立長寿医療研究センター代謝内科の外来通院患者を対象にリクルートを行い、症例登録期間である2021年12月31日までに106例の同意取得が得られ、目標登録数を達成した。また、全対象者の初期評価を完了し、一部対象者は12ヵ月時の評価を開始した。表1に包含基準に合致した対象者100例の対象者特性を示す。

表 1. 対象者特性	Mean (SD) / n (%)
年齢	77.0 (4.2)
男性	61 (61.0)
教育年数	11.9 (2.6)
Body mass index (kg/m ²)	23.8 (3.5)
糖尿病罹病期間(years), n = 93	16.1 (10.9)
HbA1c (%)	7.4 (0.9)
糖尿病薬の使用	79 (79.0)
インスリンの使用	19 (19.0)
SU剤の使用	29 (29.0)
CGM から得られる指標*1	
Mean (mg/dL)	153.5 (30.4)
Standard deviation (mg/dL)	45.0 (13.9)
Coefficient of variation (%)	29.3 (7.6)
%Time in range ^{70-180 mg/dL}	71.9 (18.9)
%Time above range ^{>180 mg/dL}	26.9 (18.9)
%Time below range ^{<70 mg/dL}	1.3 (3.3)
神経心理検査	
MoCA-J	23.1 (2.9)
単語再生 (遅延)	2.1 (1.8)
符号	52.6 (14.4)
言語流暢性	7.7 (2.8)
TMT-A	62.6 (26.5)
TMT-B	113.0 (52.5)
数唱-順唱	7.9 (2.1)
数唱-逆唱	5.3 (1.8)

*1: グルコース値の適正域 (70~180mg/dL)、高血糖域 (>180 mg/dL)、低血糖域 (<70 mg/dL)それぞれが測定期間に占める割合を、%Time in range、%Time above range、%Time below range と定義され、推奨値が示されている (Battelino T, et al. Diabetes Care. 2019)。

以下、個別研究の結果について記載する。

【個別研究の結果】

糖・インスリン代謝異常が認知機能及び脳構造の変化に及ぼす影響に関する研究

糖尿病と認知症が合併する機序は、十分に明らかになっていない。本研究ではCGMによって評価した糖・インスリン代謝異常と認知機能及び脳構造の変化（脳萎縮、脳小血管病）の関連を明らかにする。24ヵ月間の観察期間で脳微細構造の変化をとらえるにあたり、十分な感度を有する検査法としてDiffusion Kurtosis Imaging(DKI)を撮像する。加えて、APOE遺伝子やAD病理の有無により層別化解析を行うことで糖・インスリン代謝異常と認知機能低下の関連の機序を明らかにする。

今年度は、106例の同意取得者のうち、88名のMRIの撮像を完了した。また、今年度は、初期評価で得られた指標と認知機能との横断的関連を検討した。CGMは、Freestyle リブレ Pro（アボット社）のセンサーを最大14日間、非利き手の上腕部に装着し、測定期間中の平均グルコース値、変動係数(%CV)に加えて、指針に沿って適正域(70~180mg/dL, %Time in range, %TIR)、高血糖域(>180 mg/dL, %Time above range, %TAR)、低血糖域(<70 mg/dL, %Time below range, %TBR)が測定期間中に占める割合を算出した。認知機能は、全般的認知機能(MoCA-J)、記憶(10単語記銘)、情報処理速度(符号)、注意/遂行機能(Trail Making Test A/B)、言語流暢性(単語想起課題)、ワーキングメモリ(順唱/逆唱)を評価した。統計解析は、目的変数を各認知機能、説明変数を各CGM指標、調整変数を年齢、性別、教育年数、体格指数、抑うつ指標であるGeriatric Depression Scale-15の得点、高血圧、脂質異常症、インスリンの使用、SU剤の使用とした重回帰分析を行った。重回帰分析の結果、平均グルコース値、%TARはMoCA-J(標準化 β = -0.26, p < 0.05; 標準化 β = -0.23, p < 0.05)および逆唱(標準化 β = -0.24, p < 0.05; 標準化 β = -0.27, p < 0.05)の得点と負に関連し、Trail Making Test Bと正に関連した(標準化 β = 0.28, p < 0.05; 標準化 β = 0.25, p < 0.05)。一方で、%TIRは、逆唱の得点と正に関連し、Trail Making Test Bと負に関連した。%CVおよび%TBRと関連する認知機能はなかった。CGMによって評価した平均グルコース値および%TARの増加、つまり高血糖は、全般的認知機能、特に遂行機能およびワーキングメモリの低下と関連する可能性が示唆された。

糖・インスリン代謝異常の生活習慣要因の探索

認知症予防を目指した糖・インスリン代謝異常に対する非薬物的介入手段開発のための基礎的データを得るために、糖・インスリン代謝異常に関連する生活習慣要因(身体活動、睡眠、食事要因)を探索的に調査する。

今年度は、初期評価で得られた14種の食品群(穀類、魚介類、肉類、卵、牛乳、乳製品、大豆・大豆製品、緑黄色野菜、淡色野菜、海藻類、イモ類、果実、種実・ナッツ類、油脂類)の毎日の摂取とCGMで得られる指標との関連を検討した($n = 84$)。統計解析は、目的

変数に CGM 指標、説明変数に各食品の毎日の摂取の有無、調整変数に年齢、性別、教育年数、BMI、食欲、MoCA-J、1日あたりの歩数、インスリンの使用、SU 剤の使用を投入した重回帰分析を実施した。結果として、果実、淡色野菜、乳製品を毎日摂取していることは、% CV と負に関連し、血糖変動が少ないことを関連していた（果実、coefficient = -0.28, p = 0.004; 淡色野菜、coefficient = -0.30, p = 0.005; 乳製品、coefficient = -0.23, p = 0.024）。平均グルコースや TIR、TAR、TBR と統計学的に有意に関連する食品群はなかった。

糖・インスリン代謝異常がフレイルに及ぼす影響に関する研究

高齢者糖尿病では、様々なフレイルを合併することが多く、認知症のリスクが高くなる。血糖コントロールとフレイル、特に身体的フレイルの関連については、高血糖と低血糖、いずれもが身体的フレイルと関連するとするエビデンスが蓄積されている。加えて、高齢者糖尿病の糖代謝異常の特徴として、食後高血糖や低血糖を含む血糖変動をきたしやすいことが挙げられ、近年、血糖変動がフレイル、特に身体的フレイルに及ぼす影響について関心が高まっている。本研究では、CGM で評価した糖・インスリン代謝異常とフレイルとの関連を明らかにする。

本研究の参加者における身体的フレイルの有症率は、5.6%と少数であり、身体的フレイルの構成要素である握力と歩行速度のほかに片脚立位時間と、CGM で得られる指標との関連を検討した。統計解析は、目的変数を各身体機能、説明変数を各 CGM 指標、調整変数を年齢、性別、教育年数、体格指数、身体不活動、抑うつ、高血圧、脂質異常症、脳卒中の既往歴、MoCA-J の得点とした重回帰分析を行った。結果として、TAR は片脚立位時間と負に関連し ($\beta = -0.23$, p = 0.047)、TIR は正に関連した ($\beta = 0.26$, p = 0.041)。握力と歩行速度に関連する CGM 指標はなかった。また、社会的フレイルおよびオーラルフレイルの有症率は、それぞれ 35.6% (32/90)、35.9% (33/92) であったが、関連する CGM 指標はなかった。

高齢者糖尿病の血糖コントロール目標の臨床的意義に関する研究

厳格な血糖コントロールを行うことで認知機能低下を抑制できるとするエビデンスはない。我が国で 2016 年に提唱された「高齢者糖尿病の血糖コントロール目標 (HbA1c 値)」では、高齢者の身体機能、認知機能、使用薬剤に応じて目標の上限値に加えて、初めて下限値が設定された。我々は、もの忘れ外来に通院する糖尿病患者を対象として、これらの目標値に則って定義した高血糖群、低血糖群の両者が、適正群と比較して 1 年後の日常生活動作の障害リスクが高いことを明らかにした (Sugimoto T, et al. J Am Med Dir Assoc. 2019.)。しかし、認知機能低下への影響は明らかになっていない。本研究では、目標値を達成することで、認知機能低下を抑制できるかどうかを観察研究により明らかにする。

本年度は、上記 HbA1c の目標値に沿って本研究の参加者の 100 例の血糖コントロール状況を検討したところ、適正群が 48 名、高血糖群 48 名、低血糖群 4 名に分類された。適正

群では、TIRが80.7%、TARが17.9%、TBRが1.4%とガイドラインに沿ったコントロールは、CGM指標を用いた指針を遵守したコントロールとなっている可能性が示唆された。

また、本年度は、認知障害を有する高齢者糖尿病の血糖管理状況について、「高齢者糖尿病の血糖コントロール目標(HbA1c値)」の発表前後の変化を、国立長寿医療研究センターもの忘れセンターに蓄積されたデータベースを用いて検討した。解析対象者は、2012年1月から2020年12月までにもの忘れ外来を受診した糖尿病を有する高齢者1436名である。統計解析は、目的変数をHbA1c、血糖管理状況の割合、重症低血糖が危惧される薬剤の処方割合、説明変数を来院年(2012-2020年)、調整変数を年齢、性別、教育歴、体格指数とした重回帰分析、多項ロジスティック回帰分析、ロジスティック回帰分析を行い、トレンドを推定した。結果として、血糖管理目標の提唱以降、重症低血糖が危惧される薬剤の処方割合および低血糖群の割合は減少トレンドを示し、重症低血糖を抑制するための血糖コントロールへ移行している可能性が示唆された。一方で、HbA1c値や高血糖群の割合は増加トレンドを示した。

高齢者糖尿病レジストリの構築

本研究班の最終目標は、観察研究によって集積されたエビデンスをもとに介入研究を実施し、高齢者糖尿病の認知症発症を抑制するための予防法を開発することである。先の介入研究を見据えた高齢者糖尿病のレジストリを構築する。症例登録期間までに106例の同意取得(内バイオバンク事業への同意取得は91例)が得られ、各種評価を実施している。

D. 考察と結論

新型コロナウイルス感染症の拡大のため、症例登録期間を延長する必要があったが、順調に症例登録ができており、延長後の2021年12月31日までに、目標の登録数を達成した。

本研究の遂行により、高齢者糖尿病に合併する認知症の発症機序の解明、特に糖・インスリン代謝異常の関与について高齢者糖尿病診療ガイドラインに資する成果を提供できる。また、本研究は、高齢者糖尿病の認知症を抑制させるための介入手段開発のための準備研究と位置付けられ、糖・インスリン代謝異常に対する、身体活動や睡眠、食事など非薬物的要因が明らかになれば、糖・インスリン代謝異常を抑制するための介入手段開発の基礎的なデータを提供できるとともに、国民の行動変容につながる情報を提供できる。

加えて、総合機能評価、神経心理検査、脳画像、バイオマーカーなど包括的な評価を実施した高齢者糖尿病のレジストリを構築することにより、認知症を問わず高齢者糖尿病を対象とした研究を加速させることが可能となると期待される。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sugimoto T, Kuroda Y, Matsumoto N, Uchida K, Kishino Y, Saji N, Niida S, Sakurai T. Cross-Sectional Associations of Sarcopenia and Its Components with Neuropsychological Performance among Memory Clinic Patients with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *J Frailty Aging*. 2022;11(2):182-189.
- 2) Ando T †, Uchida K †, Sugimoto T †, Kimura A, Saji N, Niida S, Sakurai T. ApoE4 Is Associated with Lower Body Mass, Particularly Fat Mass, in Older Women with Cognitive Impairment. *Nutrients*. 2022 Jan 26;14(3):539. † These authors contributed equally to this work.
- 3) Saji N, Saito Y, Yamashita T, Murotani K, Tsuduki T, Hisada T, Sugimoto T, Niida S, Toba K, Sakurai T. Relationship Between Plasma Lipopolysaccharides, Gut Microbiota, and Dementia: A Cross-Sectional Study. *J Alzheimers Dis*. 2022 Feb 22. doi: 10.3233/JAD-215653.
- 4) Saji N, Murotani K, Sato N, Tsuduki T, Hisada T, Shinohara M, Sugimoto T, Niida S, Toba K, Sakurai T. Relationship Between Plasma Neurofilament Light Chain, Gut Microbiota, and Dementia: A Cross-Sectional Study. *J Alzheimers Dis*. 2022;86(3):1323-1335.
- 5) Hirashiki A, Shimizu A, Suzuki N, Nomoto K, Kokubo M, Sugimoto T, Hashimoto K, Sato K, Sakurai T, Murohara T, Washimi Y, Arai H. Exercise Capacity and Frailty Are Associated with Cerebral White Matter Hyperintensity in Older Adults with Cardiovascular Disease. *Int Heart J*. 2022;63(1):77-84.
- 6) Saji N, Tsuduki T, Murotani K, Hisada T, Sugimoto T, Kimura A, Niida S, Toba K, Sakurai T. Relationship between the Japanese-style diet, gut microbiota, and dementia: A cross-sectional study. *Nutrition*. 2022 Feb;94:111524.
- 7) Sugimoto T, Arai H, Sakurai T. An update on cognitive frailty: Its definition, impact, associated factors and underlying mechanisms, and interventions. *Geriatr Gerontol Int*. 2022 Feb;22(2):99-109.
- 8) Sugimoto T, Araki A, Fujita H, Honda K, Inagaki N, Ishida T, Kato J, Kishi M, Kobayashi K, Kouyama K, Noma H, Ohishi M, Satoh-Asahara N, Shimada H, Sugimoto K, Suzuki S, Takeya Y, Tamura Y, Tokuda H, Umegaki H, Watada H, Yamada Y, Sakurai T. The Multi-Domain Intervention Trial in Older Adults With Diabetes Mellitus for Prevention of Dementia in Japan: Study Protocol for a Multi-Center, Randomized, 18-Month Controlled Trial. *Front Aging Neurosci*. 2021 Jul 12;13:680341.

- 9) Watanabe K, Umegaki H, Sugimoto T, Fujisawa C, Komiya H, Nagae M, Yamada Y, Kuzuya M, Sakurai T. Associations Between Polypharmacy and Gait Speed According to Cognitive Impairment Status: Cross-Sectional Study in a Japanese Memory Clinic. *J Alzheimers Dis.* 2021;82(3):1115-1122.
- 10) Yamada Y, Umegaki H, Kinoshita F, Huang CH, Sugimoto T, Fujisawa C, Komiya H, Watanabe K, Nagae M, Kuzuya M, Sakurai T. Cross-Sectional Examination of Homocysteine Levels with Sarcopenia and Its Components in Memory Clinic Outpatients. *J Alzheimers Dis.* 2021;82(3):975-984.
- 11) Sugimoto T, Sakurai T, Akatsu H, Doi T, Fujiwara Y, Hirakawa A, Kinoshita F, Kuzuya M, Lee S, Matsuo K, Michikawa M, Ogawa S, Otsuka R, Sato K, Shimada H, Suzuki H, Suzuki H, Takechi H, Takeda S, Umegaki H, Wakayama S, Arai H. The Japan-Multimodal Intervention Trial for Prevention of Dementia (J-MINT): The Study Protocol for an 18-Month, Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *J Prev Alzheimers Dis.* 2021;8(4):465-476.
- 12) 林浩靖, 杉本大貴, 櫻井孝. 認知症カフェは高齢者に快刺激を与える. *日本認知症予防学会誌.* 2021; 11:8-11.
- 13) 杉本大貴, 櫻井孝. 特集 高齢者の肥満とやせ(低栄養)ー予防と治療 高齢者の肥満・やせ: 認知障害・認知症との関連 科学評論社 *Geriatrics 老年内科* p228-234 Vol. 4, No. 3 Sept. 2021 2021年9月28日発行
- 14) 杉本大貴, 櫻井孝. サルコペニアと認知障害. *The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine.* 2021; 58 (6):633-638.
- 15) Omura T, Tamura Y, Sakurai T, Umegaki H, Iimuro S, Ohashi Y, Ito H, Araki A; the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial Research Group Functional categories based on cognition and activities of daily living predict all-cause mortality in older adults with diabetes mellitus: the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial *Geriatr Gerontol Int.* 2021 Jun;21(6):512-518. doi: 10.1111/ggi.14171. Epub 2021 Apr 22.
- 16) Umegaki H, Sakurai T, Arai H. Active life for brain health. A narrative review of the mechanism underlying the protective effects of physical activity on the brain *Front Aging Neurosci.* DOI: 10.1111/ggi.14322
- 17) 櫻井孝. 高齢者糖尿病の運動療法の進め方 特集: 高齢者糖尿病治療ガイド ー改訂のポイントを踏まえてー老年医学 Vol. 59 No. 4 365-367, 2021. 4月
- 18) 来住稔, 櫻井孝. 3. 高齢者のへ依存症及び疾患に対する考え方・注意点 3) 認知機能障害・認知症 *Progress in Medicine* 2021年9月号
- 19) Mizutani D, Tokuda H, Onuma T, Uematsu K, Nakashima D, Ueda K, Doi T, Enomoto Y, Matsushima-Nishiwaki R, Ogura S, Iida H, Kozawa O, Iwama T. Amyloid β protein

- negatively regulates human platelet activation induced by thrombin receptor-activating protein. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2022;86(2):185-198.
- 20) Hioki T, Kuroyanagi G, Fujita K, Sakai G, Kawabata T, Kim W, Tachi J, Matsushima-Nishiwaki R, Iida H, Kozawa O, Tokuda H. Incretins Enhance PGF2 α -Induced Synthesis of IL-6 and Osteoprotegerin in Osteoblasts. *Horm. Metab. Res.* 2022;54(1):42-49.
- 21) Tachi J, Onuma T, Yamaguchi S, Kim W, Hioki T, Matsushima-Nishiwaki R, Tanabe K, Tokuda H, Kozawa O, Iida H. Duloxetine suppresses BMP-4-induced release of osteoprotegerin via inhibition of the SMAD signaling pathway in osteoblasts. *Biochem. Cell. Biol.* 2021;99(5):578-586.
- 22) Kim W, Tokuda H, Tanabe K, Yamaguchi S, Hioki T, Tachi J, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O, Iida H. Acetaminophen reduces osteoprotegerin synthesis stimulated by PGE2 and PGF2 α in osteoblasts: Attenuation of SAPK/JNK but not p38 MAPK or p44/p42 MAPK. *Biomed. Res.* 2021;42(2):77-84.
- 23) Hioki T, Tokuda H, Kuroyanagi G, Kim W, Tachi J, Matsushima-Nishiwaki R, Iida H, Kozawa O. Olive polyphenols attenuate TNF- α -stimulated M-CSF and IL-6 synthesis in osteoblasts: Suppression of Akt and p44/p42 MAP kinase signaling pathways. *Biomed. Pharmacother.* 2021;141:111816.
- 24) Hioki T, Tokuda H, Tanabe K, Kim W, Tachi J, Yamaguchi S, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O, Iida H. Amplification by tramadol of PGD2-induced osteoprotegerin synthesis in osteoblasts: Involvement of μ -opioid receptor and 5-HT transporter. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 2021;172:102323.
- 25) Kuroyanagi G, Kawabata T, Tokuda H, Fujita K, Matsushima-Nishiwaki R, Sakai G, Tachi J, Hioki T, Kim W, Iida H, Otsuka T, Kozawa O. Attenuation by HSP90 inhibitors of EGF-elicited migration of osteoblasts: Involvement of p44/p42 MAP kinase. *Connect. Tissue. Res.* 2021;8:1-11.
- 26) Sable-Morita S, Okura M, Tanikawa T, Kawashima S, Tokuda H, Arai H. Associations between diabetes-related foot disease, diabetes, and age-related complications in older patients. *Eur. Geriatr. Med.* 2021;12(5):1003-1009.
- 27) Sable-Morita S, Tanikawa T, Satake S, Okura M, Tokuda H, Arai H. Microvascular complications and frailty can predict adverse outcomes in older patients with diabetes. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2021;21(4):359-363.
- 28) Sable-Morita S, Arai Y, Takanashi S, Aimoto K, Okura M, Tanikawa T, Maeda K, Tokuda H, Arai H. Development and testing of the foot care scale for older Japanese diabetic patients. *Int. J. Low. Extrem. Wounds.* 2021:15347346211045033.

Online ahead of print.

- 29) 安藤貴史. (有) 科学評論社, 加齢に伴うエネルギー消費量と摂取量の変化, 老年内科, 4 (3), 270-275, 2021.
- 30) Nakamura K, Tajiri E, Hatamoto Y, Ando T, Shimoda S, Yoshimura E. Eating Dinner Early Improves 24-h Blood Glucose Levels and Boosts Lipid Metabolism after Breakfast the Next Day: A Randomized Cross-Over Trial. Nutrients 13(7), 2424. 2021.

2. 学会発表

- 1) 杉本大貴、櫻井孝. シンポジウム 28 「高齢糖尿病患者に対する栄養管理と運動療法のススメ」 高齢者糖尿病における多因子介入の重要性. 第 64 回日本糖尿病学会年次学術集会 (2021. 5. 20~22・WEB)
- 2) 杉本大貴、櫻井孝. シンポジウム 4 糖尿病と認知機能障害 糖尿病における認知機能障害の非薬物的な予防・治療法 第 63 回日本老年医学会学術集会 (2021. 6. 11~6. 13 名古屋 WEB)
- 3) 大村卓也、田村嘉章、櫻井孝、梅垣宏行、井藤英喜、荒木厚. 高齢者糖尿病の血糖コントロール目標：カテゴリー分類法の提案と死亡リスクの検討 (J-EDIT 研究) 第 64 回日本糖尿病学会年次学術集会 (2021. 5. 20~22・金沢)
- 4) 櫻井孝. 合同シンポジウム 4 (第 32 回日本老年学会総会) 認知症の発症や予後に影響を及ぼす栄養・食事について考える 認知症と栄養 第 63 回日本老年医学会学術集会 (2021. 6. 11~6. 13 名古屋 WEB)
- 5) 櫻井孝、岩坪威、森康治、池内健 座長池田学 シンポジウム 9 我が国における認知症大規模レジストリとその成果 J-MINT 研究;概要と進捗 第 36 回日本老年精神医学会 (2021. 9. 16~18 WEB 9 月 17 日講演)
- 6) 櫻井孝 シンポジウム 2 J-MINT 研究の概要:多因子介入による認知症の病態に応じた予防戦略 第 40 回日本認知症学会 (2021. 11. 26~28 (11 月 26 日講演)、東京&WEB)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし