

主論文の要旨

**Postprandial Hyperglycemia Is Associated With White
Matter Hyperintensity and Brain Atrophy in Older
Patients With Type 2 Diabetes Mellitus**

〔 高齢 2 型糖尿病患者において食後高血糖は白質病変
および脳萎縮と関連する 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
発育・加齢医学講座 地域在宅医療学・老年科学分野

(指導：葛谷 雅文 教授)

大釜 典子

【緒言】

大脳白質病変 (White Matter Hyperintensity : WMH) は脳小血管病の一つとして位置づけられており、高齢者で高頻度にみられる。WMH の臨床的意義について多くの研究成果が蓄積されており、脳梗塞のリスクであること、認知機能障害や転倒、歩行障害など様々な老年症候群と関連することが示されている。高齢者の生活機能を維持するためにも、WMH の進行を抑制する手段を提言する必要がある。

高齢期における糖尿病は WMH を加速させる要因として指摘されている。しかし、血糖コントロールとの関連性は明らかにされておらず、血糖の指標、脳画像解析の手法、対象者属性の違いにより、一貫した結果は得られていない。先行研究によると、ApoE4 キャリアの糖尿病患者において、HbA1c の変動と WMH の関連性が報告されている。さらに縦断研究の結果より、ApoE4 キャリアの高齢者における血糖コントロールの悪化と WMH の進行との関連性も示されている。これらの研究は認知症のある高齢者では、より WMH の進行に対して血糖コントロールの影響を受けやすいことを示唆している。

そこで本研究では、アルツハイマー型認知症 (AD) または認知機能正常 (NC) と診断された高齢者糖尿病において、血糖コントロールと脳領域別の WMH および脳萎縮との関連性を検討した。

【対象及び方法】

外来通院中の糖尿病患者 57 名 (AD; 23 名、NC; 34 名) を対象とした。血糖測定には自己血糖測定器を使用し、1 日 5 回 (早朝 5 時、朝食前、朝食 2 時間後、昼食前、夕食前)、2 か月間に 8 日間測定した。低血糖は 70 mg/dL 以下とし、各測定時点での低血糖症状の有無を記録した。血糖変動は日中の血糖値の最高値と最低値の差とした。

WMH および脳萎縮を評価するため、頭部 MRI 撮像を行い、T1 強調画像、T2 強調画像、FLAIR 画像を取得した。コンピュータプログラム (Software for Neuro-Image Processing in Experimental Research : SNIPER) を使用し、脳領域別 (前頭葉、側頭葉、後頭葉、頭頂葉) の WMH を定量化した。脳萎縮の指標として、脳実質の体積を測定した。

AD 群、NC 群の対象者属性の差を検討するために、対応のない t 検定、Mann-Whitney U 検定を行った。カテゴリ変数には χ^2 検定またはフィッシャーの正確確率検定を行った。血糖コントロールと脳画像指標との関連性を検討するために、独立変数を各血糖指標、従属変数を WMH および脳萎縮とした重回帰分析を行った。さらに WMH と脳萎縮に最も影響のある血糖指標を特定するために、先の解析で関連が認められた各血糖指標を独立変数として投入し、さらに年齢、高血圧、HbA1c を調整した上で、AD および NC の各群における血糖コントロールと脳画像指標との関連性を検討した。

【結果】

AD 群、NC 群において年齢、性別、糖尿病合併症の差は見られなかった。また、測

定期間中の日中の血糖値、血糖変動、低血糖の頻度も差はなかった。脳画像指標に関して、AD群はNC群よりもWMHが多く、特に前頭葉のWMHが高度であった。AD群では脳実質の容積が少なく、脳全体の萎縮も見られた(Table 1)。

各血糖指標とWMHおよび脳萎縮の関連について、AD群では朝食2時間後の血糖値と血糖変動は前頭葉のWMHと関連した(Table 2)。また朝食2時間後の血糖値と血糖変動は脳萎縮と関連する傾向が見られた。NC群では日中の血糖指標とWMHとの関連は見られなかった。しかし、低血糖の頻度と側頭葉のWMHとの関連が認められた。朝食2時間後の血糖値と血糖変動は脳萎縮と関連した。

WMHと脳萎縮に最も影響のある血糖指標を特定するために、先の解析で関連が認められた各血糖指標を独立変数とし、さらに年齢、高血圧、HbA1cを調整した上で、血糖指標とWMHおよび脳萎縮との関連性を検討した(Table 3)。AD群では朝食2時間後の血糖値と前頭葉のWMHが有意に関連した。また、朝食2時間後の血糖値と脳萎縮との関連も見られた。一方、NC群ではWMHと血糖指標との関連性は見られなかった。脳萎縮はAD群と同様に、朝食2時間後の血糖値が有意に関連した。

【考察】

高齢期における糖尿病はADや血管性認知症のリスクになると報告されているが、血糖コントロールとの関連性は明らかではなかった。本研究は、AD患者においてのみ食後高血糖が前頭葉のWMHと関連することを示した。また、食後高血糖は認知機能障害の有無に関わらず、脳萎縮と関連することを明らかにした。本研究の結果は、ADのある高齢者糖尿病では認知機能障害のない高齢者よりも、食後高血糖がWMHの進行に対して影響を及ぼしやすいことを示唆した。

先行研究より、高齢者糖尿病では前頭葉のWMHが多くみられること、またインスリン抵抗性と前頭葉および側頭葉の脳血流低下との関連性が示されている。糖尿病は血管内皮機能を低下させ、脳の局所血流および代謝に影響を及ぼすと考えられている。本研究も同様に、血糖コントロールの悪化は主に前頭葉における脳循環および代謝に関連する可能性を示した。

食後高血糖は酸化ストレスの亢進や炎症反応を引き起こす。加えて、ADではアミロイドβの蓄積により脳内の酸化ストレスが亢進した状態であり、さらに脳アミロイドアンギオパチーは高血圧による血管障害とは異なる機序でWMHの進行に寄与していることも報告されている。つまり、ADでは様々な背景要因を持つことで、WMHの進行に対してより血糖コントロールの影響を受けやすいことが示唆される。

【結論】

AD群では食後高血糖と前頭葉のWMHとの関連が示された。ADのある高齢者糖尿病では、認知機能障害のない高齢者糖尿病よりも、WMHの進行に対して食後高血糖の影響を受けやすい事が示唆された。また、食後高血糖は認知機能障害の有無に関わらず、脳萎縮と関連することが示された。高齢者の脳機能を維持するためにも、食後高血糖に配慮した血糖コントロールが必要である。