

令和 6 年 6 月 4 日現在

機関番号：83903

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K17675

研究課題名（和文）高齢者糖尿病における血糖異常が、拡散尖度画像による脳微細構造に及ぼす影響

研究課題名（英文）Brain microstructural alterations caused by metabolic dysfunction in older adults with type 2 diabetes.

研究代表者

杉本 大貴（SUGIMOTO, Taiki）

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・研究所 認知症先進医療開発センター・外来研究員

研究者番号：70760338

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、高齢者糖尿病を対象とした24か月間の前向き観察研究によって、持続血糖モニタリングを用いて評価した血糖異常（血糖変動、高血糖や低血糖の持続時間）が、頭部MRI画像を用いて評価した大脳白質や灰白質の微細構造や認知機能に及ぼす影響を明らかにすることである。結果、グルコース値の適正域（70～180mg/dL）、高血糖域（>180 mg/dL）、それぞれが測定期間に占める割合である%Time in range（TIR）、%Time above range（TAR）が認知機能低下や、脳小血管病、特にラクナ梗塞および血管周囲腔の拡大と関連することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖尿病は認知機能低下のリスクが高いことが知られているが、そのメカニズムは明らかにされていない。本研究により、持続的な高血糖が認知機能低下や脳小血管病、特にラクナ梗塞や拡大した血管周囲腔と関連することが明らかになった。本成果は、糖尿病における認知機能低下を予防するための介入手段の開発に向けた基礎的なデータであり、また高齢者糖尿病診療ガイドラインや認知症疾患診療ガイドラインに貢献する成果である。

研究成果の概要（英文）：The aim of this 2-year longitudinal study is to examine the association of continuous glucose monitoring (CGM)-derived metrics with cognitive decline and brain alterations among older adults with type 2 diabetes. In this study, percentages of time in range (TIR, 70-180 mg/dL), time above range (TAR, >180 mg/dL), and time below range (TBR, <70 mg/dL) during monitoring were calculated. The study showed that hyperglycemia metrics and TIR were significantly associated with cognitive decline and cerebral small vessel disease, particularly lacunes and enlarged perivascular spaces.

研究分野：認知症

キーワード：高齢者糖尿病 持続血糖モニタリング 認知機能低下 認知症 脳小血管病 ラクナ梗塞 血管周囲腔 拡大

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

糖尿病は、認知症の発症リスクを高める。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”が認知機能や脳構造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が1日に占める割合や、血糖変動などの血糖異常が、認知機能低下、脳萎縮や脳小血管病などの脳構造に及ぼす影響は明らかでない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、高齢者糖尿病を対象とした24か月間の前向き観察研究によって、持続血糖モニタリングを用いて評価した血糖異常 (血糖変動、高血糖や低血糖の持続時間) が、拡散尖度画像 (Diffusion Kurtosis Imaging: DKI) を含む MRI 画像により評価した脳構造、認知機能に及ぼす影響を明らかにする。加えて、血糖異常に関連する高齢者の生活習慣要因を明らかにすることである。

3. 研究の方法

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) を対象とした24か月間の前向き観察研究である。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か月時評価	24か月時評価
同意取得			
血糖指標およびCGM			
神経心理検査			
生活習慣要因			
頭部MRI撮像			

- 血糖指標およびCGM: HbA1c, 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¹、血糖値の適正域、高血糖域、低血糖域を設定し、それぞれが1日に占める割合 (%) 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) を評価する。
- 生活習慣要因: 食欲、食多様性に関する質問紙や食事日記による食生活の調査を行う。また、3軸加速度センサー2種 (オムロン活動量計 Active style Pro HJA-750C; アクチグラフ wGT3X-BT) をCGMと同期間、腰部と手首に装着し、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の評価を行う。
- 頭部MRI撮像: ベースラインおよび24か月後に、3D-T1, T2, 3D-FLAIR, T2*, DWI 画像を撮像する。

4. 研究成果

2021年12月31日までに106例の同意取得が得られ、全対象者の初期評価を完了した。表2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2. 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)
単語想起課題	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¹。

(1) CGM 指標と認知機能の関連

ベースライン時の CGM 指標と認知機能の関連を検討した。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、各糖尿病薬の使用とした重回帰分析を行った。重回帰分析の結果、%TAR は Trail Making Test B と正に関連し (標準化 β =0.27, $p < 0.05$)、逆唱とは負に関連した (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 (標準化 β =0.25, $p < 0.05$)、Trail Making Test B と負に関連した (標準化 β =-0.26, $p < 0.05$)。%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 %TAR の増加、つまり高血糖は、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。本成果は、国際誌に採択、掲載された (Diabetes Obes Metab. 2023 Jan;25(1):222-228.)²。

また、初期評価で得られた CGM 指標と 1 年後の認知機能との縦断的関連性を検討した。解析対象はベースラインおよび 1 年後に認知機能および CGM の評価を完了した 70 名である。認知機能は、MoCA-J を用いて全般的認知機能の評価した。統計解析は、目的変数を MoCA-J の変化量、説明変数を各 CGM 指標、調整変数を、ベースライン時の MoCA-J の得点、年齢、性別、教育年数、糖尿病の罹患年数、eGFR、体格指数、身体不活動、高血圧、脂質異常症、脳卒中、冠動脈疾患、抑うつ指標である Geriatric Depression Scale-15 の得点、各糖尿病薬の使用、フォローアップ期間とした重回帰分析を行った。重回帰分析の結果、%TAR は認知機能の変化量と負に関連した (標準化 β =-0.35, $p = 0.011$)。一方で、%TIR は、認知機能の変化量と正に関連した (標準化 β =0.37, $p = 0.007$)。%CV および %TBR は、認知機能の変化と関連していなかった。CGM によって評価した %TAR の増加、つまり高血糖は、認知機能低下と関連する可能性が示唆された。本成果は、国際誌に採択・掲載された (Diabetes Obes Metab. 2023 Dec;25(12):3831-3836.)³。

(2) CGM 指標と脳小血管病の関連

CGM 指標と脳構造変化との関連を検討するため、撮像した MRI より大脳白質病変、ラクナ梗塞、微小出血、血管周囲腔の拡大を評価し、脳小血管病スコア (0-4) の算出を行った。図 1 に脳小血管病スコア別の CGM 指標の分布を示す。

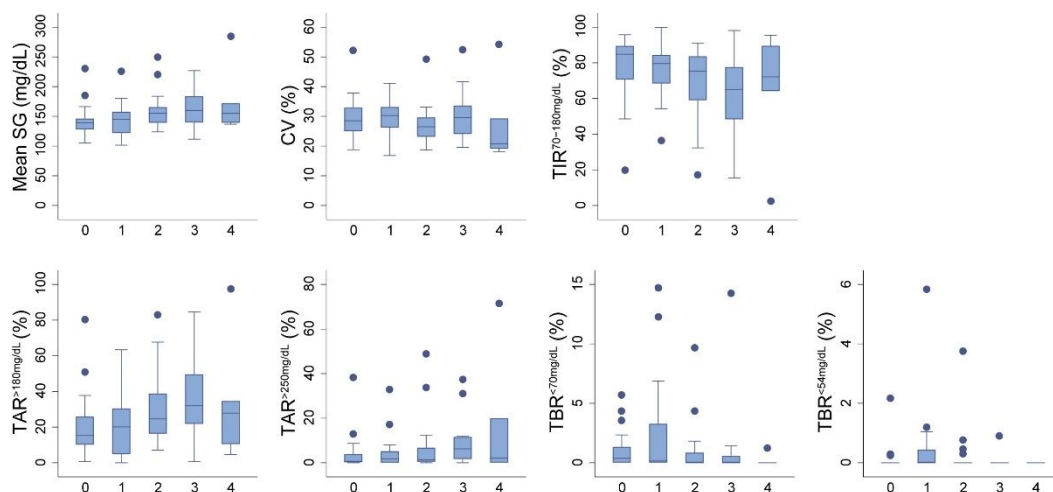


図 1. 脳小血管病スコアを CGM 指標

統計解析は、目的変数を脳小血管病スコアによる重症度分類または各脳小血管病の有無、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、喫煙歴、飲酒歴、身体不活動、収縮期血圧、拡張期血圧、non-HDL-c, eGFR, 各糖尿病薬の有無、降圧薬、脂質異常症薬、抗血栓薬とした順序ロジスティック回帰分析または二項ロジスティック回帰分析を行った。結果、%TIR (OR = 0.73, 95% CI = 0.56-0.95)、%TAR (OR = 1.35, 95% CI = 1.05-1.75) が脳小血管病スコアと関連した。各脳小血管病との関連においては、%TIR がラクナ梗塞 (OR = 0.59, 95% CI = 0.35-0.99) および血管周囲腔の拡大 (OR = 0.62, 95% CI = 0.40-0.94) の有無と関連した。%CV および %TBR と関連する SVD はなかった。本成果は、国際誌に採択された (Diabetes Obes Metab. 2024. In press)⁴。

(3) 血糖コントロール状況の年次推移

上記研究より、%TBR の平均値が 1.3% であり、予想に反して低血糖域で管理されている症例が少なかった。この背景には 2016 年に発表された JDS/JGS の血糖管理目標値の影響が考えられた。そのため、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 (図 2)。一方で、HbA1c 値や高血糖群の割合は増加トレンドを示した (図 2)。本成果は、国際誌に採択・掲載された (J Diabetes Investig. 2022 Sep 20. doi: 10.1111/jdi.13897.)⁵。

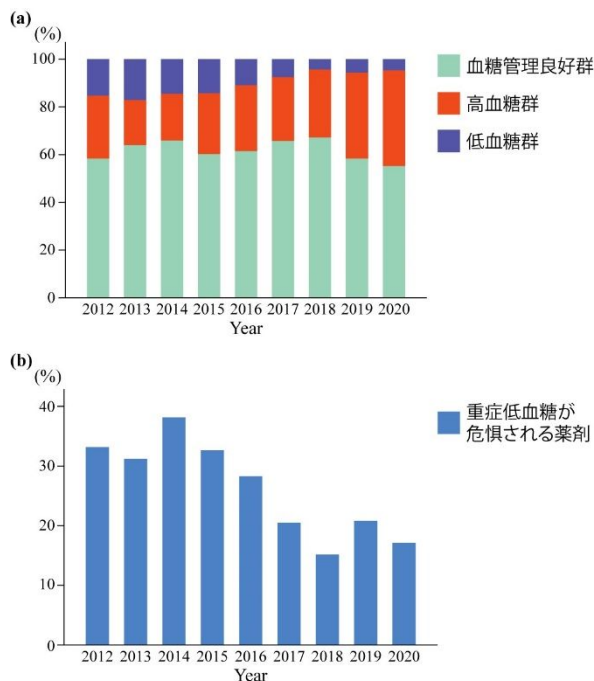


図 2. 血糖コントロールの年次推移

(4) 血糖コントロールと死亡

血糖コントロール目標値の意義を明らかにするため、もの忘れ外来のデータベースに死亡情報が突合された NCGG-STORIES のデータを活用し、血糖コントロール状況と死亡の関連を調査した。解析対象は NCGG-STORIES の 3731 名の対象者のうち、ベースライン時に HbA1c 値を有する非糖尿病患者 1528 名、糖尿病患者 468 名である。糖尿病患者は、「高齢者糖尿病の血糖コントロール目標 (HbA1c 値)」に基づき、認知機能、ADL によってカテゴリ分類した。その後、対象者の HbA1c 値から、目標範囲内群 (n=317)、高血糖群 (n=94)、低血糖群 (n=57) に分類した。中央値 3.8 年の追跡期間中に 353 名 (17.7%) が死亡した。コックス比例ハザードモデルの結果、非糖尿病患者と比較して、目標範囲内群は死亡リスクと関連しなかったが (HR = 1.02, 95% CI = 0.77-1.36)、高血糖群 (HR = 1.70, 95% CI = 1.08-2.69) および低血糖群 (HR = 2.15, 95% CI = 1.33-3.48) は高い死亡リスクと関連した (図 3)。糖尿病患者のみを解析対象として、目標範囲内群をレファレンスとした場合でも、高血糖群および低血糖群は高い死亡リスクを示した。本成果は、国際誌に採択・掲載された (Diabetes Care. 2024 May 1;47(5):864-872.)⁶。

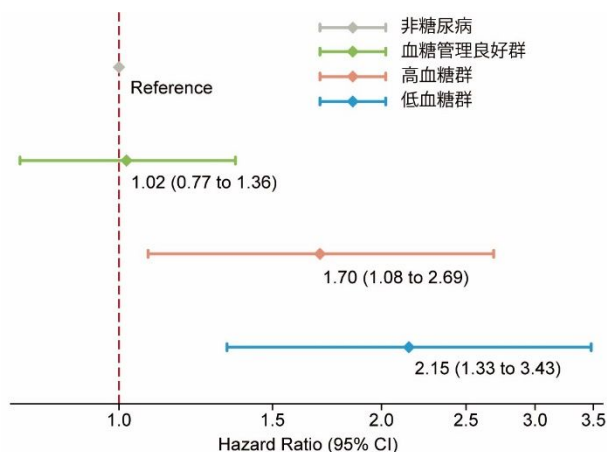


図 3. 血糖コントロールと死亡リスク

<引用文献>

1. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous

Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1593-1603. doi:10.2337/dci19-0028

2. Sugimoto T, Tokuda H, Miura H, et al. Cross-sectional association of metrics derived from continuous glucose monitoring with cognitive performance in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25(1):222-228. doi:10.1111/dom.14866
3. Sugimoto T, Tokuda H, Miura H, et al. Longitudinal association of continuous glucose monitoring-derived metrics with cognitive decline in older adults with type 2 diabetes: A 1-year prospective observational study. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25(12):3831-3836. doi:10.1111/dom.15275
4. Sugimoto T, Saji N, Omura T, et al. Cross-sectional association of continuous glucose monitoring-derived metrics with cerebral small vessel disease in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. Published online May 19, 2024. doi:10.1111/dom.15659
5. Sugimoto T, Noma H, Kuroda Y, et al. Time trends (2012-2020) in glycated hemoglobin and adherence to the glycemic targets recommended for elderly patients by the Japan Diabetes Society/Japan Geriatrics Society Joint Committee among memory clinic patients with diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2022;13(12):2038-2046. doi:10.1111/jdi.13897
6. Sugimoto T, Sakurai T, Uchida K, et al. Impact of Type 2 Diabetes and Glycated Hemoglobin Levels Within the Recommended Target Range on Mortality in Older Adults With Cognitive Impairment Receiving Care at a Memory Clinic: NCGG-STORIES. *Diabetes Care*. 2024;47(5):864-872. doi:10.2337/dc23-2324

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Sugimoto Taiki, Tokuda Haruhiko, Miura Hisayuki, Kawashima Shuji, Ando Takafumi, Kuroda Yujiro, Matsumoto Nanae, Fujita Kosuke, Uchida Kazuaki, Kishino Yoshinobu, Sakurai Takashi	4. 巻 25
2. 論文標題 Cross sectional association of metrics derived from continuous glucose monitoring with cognitive performance in older adults with type 2 diabetes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Diabetes, Obesity and Metabolism	6. 最初と最後の頁 222 ~ 228
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/dom.14866	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sugimoto Taiki, Noma Hisashi, Kuroda Yujiro, Matsumoto Nanae, Uchida Kazuaki, Kishino Yoshinobu, Saji Naoki, Niida Shumpei, Sakurai Takashi	4. 巻 13
2. 論文標題 Time trends (2012-2020) in glycated hemoglobin and adherence to the glycemic targets recommended for elderly patients by the Japan Diabetes Society/Japan Geriatrics Society Joint Committee among memory clinic patients with diabetes mellitus	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 2038 ~ 2046
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13897	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sugimoto Taiki, Saji Naoki, Omura Takuya, Tokuda Haruhiko, Miura Hisayuki, Kawashima Shuji, Ando Takafumi, Nakamura Akinori, Uchida Kazuaki, Matsumoto Nanae, Fujita Kosuke, Kuroda Yujiro, Crane Paul K., Sakurai Takashi	4. 巻 -
2. 論文標題 Cross sectional association of continuous glucose monitoring derived metrics with cerebral small vessel disease in older adults with type 2 diabetes	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Diabetes, Obesity and Metabolism	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/dom.15659	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Omura Takuya, Inami Akemi, Sugimoto Taiki, Kawashima Shuji, Sakurai Takashi, Tokuda Haruhiko	4. 巻 9
2. 論文標題 Tirzepatide and Glycemic Control Metrics Using Continuous Glucose Monitoring in Older Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: An Observational Pilot Study	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Geriatrics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/geriatrics9020027	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sugimoto Taiki, Sakurai Takashi, Uchida Kazuaki, Kuroda Yujiro, Tokuda Haruhiko, Omura Takuya, Noguchi Taiji, Komatsu Ayane, Nakagawa Takeshi, Fujita Kosuke, Matsumoto Nanae, Ono Rei, Crane Paul K., Saito Tami	4. 巻 47
2. 論文標題 Impact of Type 2 Diabetes and Glycated Hemoglobin Levels Within the Recommended Target Range on Mortality in Older Adults With Cognitive Impairment Receiving Care at a Memory Clinic: NCGG-STORIES	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Diabetes Care	6. 最初と最後の頁 864 ~ 872
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2337/dc23-2324	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Sugimoto Taiki, Tokuda Haruhiko, Miura Hisayuki, Kawashima Shuji, Omura Takuya, Ando Takafumi, Kuroda Yujiro, Matsumoto Nanae, Fujita Kosuke, Uchida Kazuaki, Kishino Yoshinobu, Sakurai Takashi	4. 巻 25
2. 論文標題 Longitudinal association of continuous glucose monitoring derived metrics with cognitive decline in older adults with type 2 diabetes: A 1 year prospective observational study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Diabetes, Obesity and Metabolism	6. 最初と最後の頁 3831 ~ 3836
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/dom.15275	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sugimoto Taiki, Arai Hidenori, Sakurai Takashi	4. 巻 22
2. 論文標題 An update on cognitive frailty: Its definition, impact, associated factors and underlying mechanisms, and interventions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 99 ~ 109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.14322	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 杉本 大貴, 徳田 治彦, 三浦 久幸, 川嶋 修司, 安藤 貴史, 黒田 佑次郎, 松本 奈々恵, 内田 一彰, 岸野 義信, 櫻井 孝
2. 発表標題 持続血糖モニタリングによって評価した血糖指標と認知機能との関連
3. 学会等名 第64回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 杉本大貴, 徳田治彦, 三浦久幸, 川嶋修司, 安藤貴史, 黒田佑次郎, 松本奈々恵, 内田一彰, 岸野義信, 櫻井孝
2. 発表標題 持続血糖モニタリングによる血糖コントロール指標と認知機能および身体機能との関連
3. 学会等名 第41回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 杉本 大貴, 野間 久史, 黒田 佑次郎, 松本 奈々恵, 内田 一彰, 岸野 義信, 佐治 直樹, 新飯田 俊平, 櫻井 孝.
2. 発表標題 糖尿病を有するもの忘れ外来通院患者における血糖管理状況の年次推移
3. 学会等名 第65回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 杉本大貴、櫻井孝
2. 発表標題 糖尿病における認知機能障害の非薬物的な予防・治療法
3. 学会等名 第63回日本老年医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 杉本大貴、櫻井孝
2. 発表標題 高齢者糖尿病における多因子介入の重要性
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 杉本大貴, 佐治直樹, 中村昭範, 徳田治彦, 三浦久幸, 川嶋修司, 安藤貴史, 黒田佑次郎, 松本奈々恵, 藤田康介, 内田一彰, 岸野義信, 櫻井孝
2. 発表標題 高齢者2型糖尿病における持続血糖モニタリングによって評価した血糖指標と脳小血管病との関連
3. 学会等名 第66回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 杉本大貴, 徳田治彦, 三浦久幸, 川嶋修司, 安藤貴史, 黒田佑次郎, 松本奈々恵, 藤田康介, 内田一彰, 櫻井 孝
2. 発表標題 持続血糖モニタリングによって評価した血糖指標と認知機能低下との関連：1年間の前向き観察研究
3. 学会等名 第65回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関