

平成 28 年 4 月 3 日現在

機関番号：14202

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25862144

研究課題名(和文) 糖尿病患者における軽度低血糖症がその後の認知機能に及ぼす影響

研究課題名(英文) Association between mild hypoglycemia and mild cognitive impairment in Japanese diabetic patients

研究代表者

園田 奈央 (Sonoda, Nao)

滋賀医科大学・医学部・助手

研究者番号：00640153

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：外来通院中の糖尿病患者を対象に、低血糖レコーディング及び認知機能検査であるMini-Mental State Examination(MMSE)を実施した。本研究において、軽症低血糖の有無及び頻度と認知機能低下との関連は認められなかった。さらに、糖尿病患者の認知機能に関連する生活習慣について検討した。その結果、喫煙、特に累積量の多い喫煙は軽度認知機能障害のリスクを高めることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：This study included diabetic patients who were referred to outpatient diabetic clinics.

We assessed the association between mild hypoglycemia and mild cognitive impairment (MCI) in Japanese diabetic patients. Presence or absence of mild hypoglycemia was not associated with MCI, as assessed using the Mini-Mental State Examination (MMSE). Similarly, frequency of mild hypoglycemia was not associated with mild cognitive impairment. Additionally, we assessed the association between lifestyle and MCI in Japanese diabetic patients. Current smoking, especially current smoking for which cumulative lifetime exposure was high, was associated with MCI, as assessed using the MMSE.

研究分野：看護学

キーワード：糖尿病患者 軽症低血糖 認知機能 MMSE 生活習慣

## 1. 研究開始当初の背景

近年、2型糖尿病患者において、重篤な低血糖が大血管障害や細小血管障害の発生ならびに死亡に有意に関連することが報告された (Zoungas S, et al. N Engl J Med 2010)。さらに注目すべきことに、16,667名の高齢糖尿病患者を追跡調査した最近の米国のコホート研究において、入院を要する程の重症低血糖の経験は認知症発症に影響することが特定された (Whitmer RA, et al. JAMA 2009)。糖尿病患者が認知症を併発することは要介護リスクとなるだけでなく、糖尿病の自己管理を困難にし、合併症のリスクも増加すると考えられる。そのため、糖尿病患者において認知機能低下を極早期に発見し、増悪を予防する対策を検討することは、将来の自己管理能力や QOL の維持、合併症予防の観点から極めて重要であると考えられる。

しかし、多くの糖尿病患者が経験している軽度の低血糖と認知機能低下との関連は検討されていない。軽度の低血糖であっても認知症あるいは認知機能低下の要因となることが明らかになれば、糖尿病患者における認知症合併や認知機能低下を予防する可能性がある。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、外来通院中の糖尿病患者を対象に、下記3点を明らかにすることである。

(1) 軽症低血糖の有無及び頻度と認知機能低下との関連を明らかにする

(2) Mini-Mental State Examination (MMSE) 検査と3か月の低血糖レコーディングを実施し、データベースの構築を行う

(3) 認知機能低下に関連する生活習慣を検討する。

## 3. 研究の方法

(1) 軽症低血糖の有無及び頻度と認知機能低下との関連

### ①調査対象者

2012年4月～2012年12月までにMMSE検査を用いて認知機能の評価し、その後2013年1月～2014年3月までに再度MMSE検査を用いて認知機能の評価できた40-79歳の外来通院中の糖尿病患者を75名対象とした。妊娠糖尿病患者、認知症の診断を受けていた者は除外した。このうち、低血糖の有無と頻度が評価できた63名を解析対象とした。

### ②調査方法

▶ 2013年1月～2014年3月の外来受診時に

認知機能検査として、MMSE検査を実施した。  
▶ 外来受診時に自記式質問票を手渡し、過去3か月間の低血糖の有無と頻度、症状、対処法等を調査した。加えて、低血糖を理由とする救急外来受診および入院の有無を調査した。  
▶ 血糖管理状況(糖尿病歴、治療内容、血液検査値)を診療録閲覧により収集した。  
▶ 生活習慣(喫煙状況、飲酒状況、運動習慣、食習慣、等)、社会的要因(家族歴、教育歴、仕事、等)は自記式質問票を用いて収集した。

### ③認知機能低下の定義

認知機能の評価はMMSEを用いた。MMSEは11項目で構成される合計30点の検査であり、広く我が国の認知機能検査に用いられている。

本研究では、以前(2012年4月～2012年12月)のMMSEの点数から1点以上低下していた場合を認知機能低下と定義した。

### ④低血糖の定義

自記式質問票を用い、血糖値に関わらず低血糖を自覚し、自己で対処可能であった低血糖を軽症低血糖と定義した。加えて、低血糖を理由とした救急外来受診及び入院を重症低血糖と定義した。

(2) MMSE検査と3か月の低血糖レコーディングを実施し、データベースの構築を行う

### ①調査対象者

2013年1月から2014年3月までに糖尿病外来に通院した20歳以上の糖尿病患者709名に調査説明を実施した。妊娠糖尿病患者、認知症の診断を受けていた者は除外した。調査に同意した685名(応諾率96.7%)のうち、MMSE検査を最後まで実施できた者は666名であった。又、3か月間の低血糖レコーディングに同意した484名のうち、3か月間の低血糖レコーディングを完了できた者は306名であった。

### ②調査方法

▶ 2013年1月～2014年3月の外来受診時にMMSE検査を用いて認知機能の評価した。  
▶ 外来受診時に低血糖レコーディング帳を渡し、3か月後の外来受診時に記録された低血糖レコーディング帳を回収した。  
▶ 血糖管理状況(糖尿病歴、治療内容、血液検査値)を診療録閲覧により収集した。  
▶ 生活習慣(喫煙状況、飲酒状況、運動習慣、食習慣、等)、社会的要因(家族歴、教育歴、仕事、等)は自記式質問票を用いて収集した。

### ③低血糖の定義

血糖値に関わらず、低血糖症状を自覚した

場合に、低血糖レコーディング帳にシールを貼るよう伝えた。シールが貼られている場合を低血糖とした。

#### ④認知機能低下の定義

MMSE26 点以下を軽度認知機能低下と定義した (Ihara M, et al. PLOS ONE 2014)。

### (3) 認知機能低下に関連する生活習慣の検討

#### ①調査対象者

2013 年 1 月～2013 年 7 月に外来受診した 40-79 歳の糖尿病患者を対象とした。妊娠糖尿病患者、認知症の診断を受けている者を除外した。このうち、MMSE を実施でき、必要な項目に欠損がなかった 324 名を解析対象とした。

#### ②調査方法

- 2013 年 1 月～7 月の外来受診時に MMSE 検査を用いて認知機能を評価した。
- 生活習慣 (喫煙状況、飲酒状況、運動習慣、食習慣、等)、社会的要因 (家族歴、教育歴、仕事、等) は自記式質問票を用いて収集した。
- 血糖管理状況 (糖尿病歴、治療内容、血液検査値) を診療録閲覧により収集した。

#### ③喫煙状況の分類

- 喫煙習慣により一度も喫煙したことがないものを非喫煙者、過去に喫煙していたが現在はやめている者を禁煙者、現在喫煙しているものを喫煙者とした。
- 禁煙者は禁煙年数により、20 年以上の禁煙、10-19 年の禁煙、9 年以下の禁煙 3 群に分けた。
- 喫煙者は Pack-year (平均 1 日喫煙本数 × 喫煙年数 ÷ 20) により、Pack-year30 以上、Pack-year30 未満の 2 群に分けた。

#### ④認知機能低下の定義

MMSE26 点以下を軽度認知機能低下と定義した (Ihara M, et al. PLOS ONE 2014)。

## 4. 研究成果

### (1) 軽症低血糖の有無及び頻度と認知機能低下との関連

解析対象者 63 名の平均年齢 ± 標準偏差は 66.7 ± 9.2 歳であった。男性は 40 名 (63.5%) であった。

2013 年 1 月～7 月の MMSE 検査の実施前の過去 3 か月間に低血糖を起こした者の割合は、21 名 (33.3%) であった。過去 3 か月間の軽症低血糖の頻度別の人数は、過去 3 か月間に 1 回の軽症低血糖を起こした者は 9 名 (14.1%)、2-3 回の軽症低血糖を起こした者は 7 名 (14.1%)、4 回以上の軽症低血糖を起こした

者は 5 名 (7.9%) であった。3 か月間に重症低血糖を起こした者はいなかった。

63 名において、以前の調査時よりも認知機能が低下していた者は 12 名 (19.0%) であった。認知機能低下があった群と認知機能低下がなかった群で、平均年齢 ± 標準偏差値はそれぞれ 66.8 ± 8.6 歳、66.6 ± 9.6 歳 ( $p=0.0940$ 、分散分析) であり、平均 HbA1c 値 ± 標準偏差値はそれぞれ 7.5 ± 1.0%、7.2 ± 0.8% ( $p=0.280$ 、分散分析) であった。

過去 3 か月間の軽症低血糖の有無別の認知機能低下者の割合を図 1 に示す。軽度認知機能低下があった者の割合は、過去 3 か月間の軽症低血糖があった者で 5 名 (23.8%)、なかった者で 7 名 (16.7%) であった ( $p=0.513$ 、Fisher の正確確率検定)。

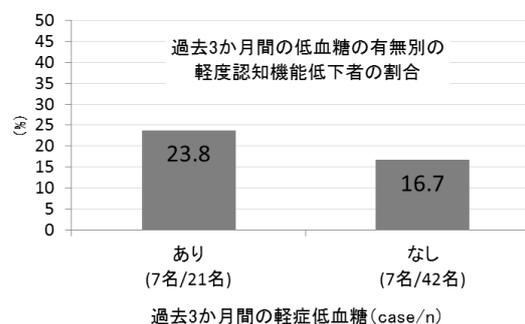


図 1. 過去 3 か月間の軽症低血糖の有無別の軽度認知機能低下者の割合

過去 3 か月間の軽症低血糖の頻度別の軽度認知機能低下者の割合を図 2 に示す。軽度認知機能低下があった者の割合は、過去 3 か月間の低血糖がなかったもので 7 名 (16.7%)、1 回の軽症低血糖を起こした者で 2 名 (21.2%)、2-3 回の軽症低血糖を起こした者で 2 名 (28.6%)、4 回以上の軽症低血糖を起こした者で 1 名 (20.0%) であった ( $p=0.890$ 、カイ二乗検定)。

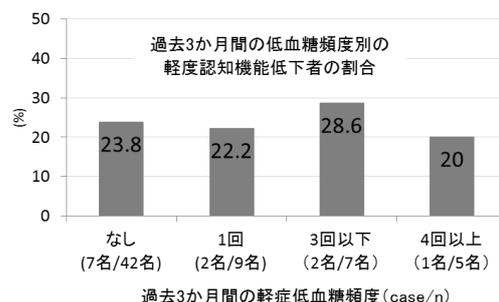


図 2. 過去 3 か月の軽症低血糖の頻度別の軽度認知機能低下者の割合

軽症低血糖の有無及び頻度と認知機能低下との関連について検討した結果、本研究においては軽症低血糖と認知機能低下との関連は認められなかった。

(2)MMSE 検査と 3 か月の低血糖レコーディングを実施し、データベースの構築を行う

①MMSE の結果

外来通院中の 20 歳以上の糖尿病患者 666 名に対し、MMSE を実施した。666 名のうち軽度認知機能低下者は 146 名 (21.9%) であった。

年代別の軽度認知機能低下者の割合を図 3 に示す。年代別の軽度認知機能低下者の割合は、20 歳代 0%、30 歳代 12.5%、40 歳代 13.0%、50 歳代 14.6%、60 歳代 16.8%、70 歳代 30.1%、80 歳代 25.0%であり、年代で有意な差がみとめられた (p=0.004、カイ二乗検定)

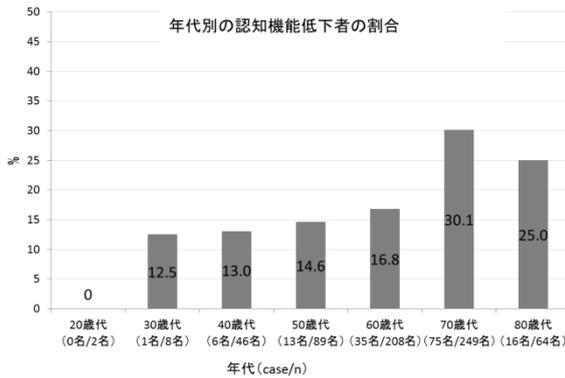


図 3. 年代別の認知機能低下者の割合

②3 か月の低血糖レコーディングの結果

3 か月間に低血糖があった者は 80 名 (26.1%) であった。3 か月間の軽症低血糖の頻度別の人数は、3 か月に 1 回の軽症低血糖を起こした者は 26 名 (8.3%)、2-3 回の軽症低血糖を起こした者は 25 名 (8.2%)、4 回以上の軽症低血糖を起こした者は 29 名 (9.5%) であった。

(3) 認知機能低下に関連する生活習慣の検討

認知機能低下に関連する生活習慣を検討した結果、喫煙との関連がみとめられた。

解析対象者 324 名の非喫煙者、禁煙者、喫煙者の 3 群の基本属性を表 1、表 2 に示す。3 群間で、喫煙者の平均年齢が 60.9 歳と最も低い結果となった。3 群間で有意な差を認められたのは、年齢、性別、飲酒習慣、運動習慣、拡張期血圧、推算糸球体濾過量 (eGFR) であった。また喫煙者において、糖尿病罹患期間が最も短い結果となった。

非喫煙者、禁煙者、喫煙者の基本属性

	Never-smokers	Ex-smokers	Current smokers	p-value
n	134 (41%)	135 (42%)	55 (17%)	
Age (years)	65.3 (63.2-67.3)	66.1 (64.2-67.9)	60.9 (58.2-63.6)	0.004
Men, %	26.9	92.6	85.5	<0.001
Education >12 years, %	44.8	45.2	30.9	0.157
Drinking status, %				<0.001
Never-drinker	76.1	32.6	36.4	
Ex-drinker	5.2	15.6	25.5	
Current drinker	18.7	51.9	38.2	
Exercise, %	56.7	63.0	41.9	0.028

年齢: 性を調整した共分散分析. 平均値 (95%信頼区間)  
離散量: カイ二乗検定. %

表 1. 非喫煙者、禁煙者、喫煙者の基本属性

非喫煙者、禁煙者、喫煙者の基本属性

	Never-smokers	Ex-smokers	Current smokers	p-value
n	134	135	55	
Diabetes duration (years)	18.2 (16.3-20.2)	16.1 (14.3-18.0)	14.3 (11.7-17.0)	0.090
Treated with insulin, %	37.3	34.3	29.1	0.366
Diabetic retinopathy, %	16.4	16.3	14.5	0.861
History of ischemic heart disease, %	14.2	14.8	18.2	0.777
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	24.8 (24.0-25.6)	24.5 (23.7-25.2)	24.6 (23.5-25.7)	0.873
Systolic blood pressure (mmHg)	137.3 (133.3-141.3)	135.5 (131.8-139.3)	129.6 (124.2-135.1)	0.084
Diastolic blood pressure (mmHg)	75.9 (73.7-78.0)	74.4 (72.4-76.4)	70.0 (67.1-72.9)	0.007
HDL-cholesterol (mg/dl)	54.6 (51.5-57.6)	53.4 (50.5-56.2)	52.7 (48.5-56.8)	0.785
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	71.5 (67.7-75.4)	70.9 (67.3-74.5)	79.0 (73.7-84.2)	0.027
HbA1c (%)	7.3 (7.1-7.5)	7.4 (7.2-7.6)	7.5 (7.2-7.8)	0.482

連続量: 性を調整した共分散分析. 平均値 (95%信頼区間)  
離散量: カイ二乗検定. %

表 2. 非喫煙者、禁煙者、喫煙者の基本属性

認知機能低下者の割合を図 4 に示す。認知症の診断を受けている者を除いた本研究の対象者 324 名中、軽度認知機能低下者の割合は 21.0%と 5 分の 1 を占めた。特に、喫煙者は平均年齢や平均血圧値等が低かったにも関わらず、軽度認知機能低下者の割合が 23.6%であった。

軽度認知機能低下者 (MMSE26点以下) の割合

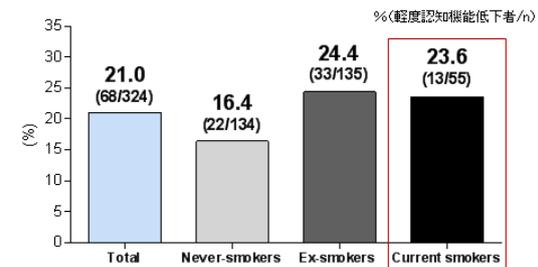


図 4. 認知機能低下者の割合

年代別の認知機能低下者の割合を表 3 に示す。年代別では、65 歳未満/65 歳以上のいずれにおいても非喫煙者に比べ、禁煙者・喫煙者で認知機能低下者の割合が高かった。

### 軽度認知機能低下者の割合:年代別

	Never-smokers	Ex-smokers	Current smokers
40-64 years (n=140)	12.7 (7/55)	21.2 (11/52)	18.2 (6/33)
65-79 years (n=184)	19.0 (15/79)	26.5 (22/83)	31.8 (7/22)

表 3. 年代別の認知機能低下者の割合

性、年齢、収縮期血圧、HDL コレステロール、HbA1c、インスリン使用（有/無）、運動習慣（有/無）、飲酒習慣（非飲酒/禁酒・飲酒）、教育歴（12 年以上/12 年未満）を調整した、喫煙状況別の軽度認知機能低下のオッズ比を図 5 に示す。非喫煙者に比べ、禁煙者で 3.7 倍、禁煙者においても 3.7 倍、認知機能低下のリスクが高い結果となった。

### 軽度認知機能低下のオッズ比:喫煙状況

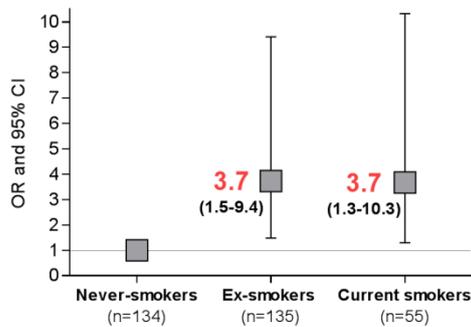


図 5. 喫煙状況別の認知機能低下のオッズ比

性、年齢、収縮期血圧、HDL コレステロール、HbA1c、インスリン使用（有/無）、運動習慣（有/無）、飲酒習慣（非飲酒/禁酒・飲酒）、教育歴（12 年以上/12 年未満）を調整した、禁煙年数分類の軽度認知機能低下のオッズ比を図 6 に示す。非喫煙者に比べ、9 年未満の禁煙者において、5.2 倍軽度認知機能低下のリスクが高い結果となった。一方、20 年以上の禁煙者、10-19 年の禁煙者において、有意なリスクの上昇は認めなかった。

### 軽度認知機能低下のオッズ比:禁煙年数分類

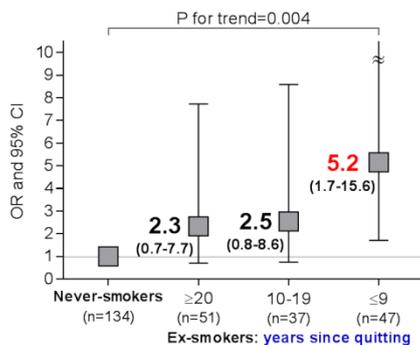


図 6. 禁煙年数分類の認知機能低下のオッズ比

性、年齢、収縮期血圧、HDL コレステロール、HbA1c、インスリン使用（有/無）、運動習慣（有/無）、飲酒習慣（非飲酒/禁酒・飲酒）、教育歴（12 年以上/12 年未満）を調整した pack-year 分類の軽度認知機能低下のオッズ比を図 7 に示す。非喫煙者に比べ、pack-year30.0 以上の喫煙者において、5.7 倍認知機能低下のリスクが高い結果となった。一方、Pack-year30.0 未満の喫煙者においては有意なリスクの上昇は認めなかった。

### 軽度認知機能低下のオッズ比:pack-year分類

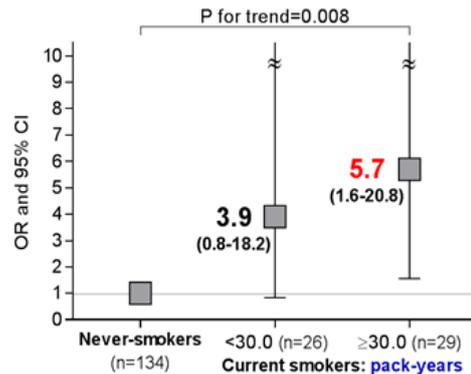


図 7. pack-year 分類の軽度認知機能低下のオッズ比

以上より、糖尿病患者において、喫煙、特に累積量の多い喫煙は軽度認知機能低下のリスクを高めることが示唆された。本研究の対象者 55 名において、糖尿病の診断後、平均約 15 年喫煙を継続しており、喫煙歴が長く、ニコチン依存度が高いことが考えられる。そのため、積極的な禁煙治療が必要であると考える。

### 5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 4 件）

- ① Sonoda N, Morimoto A, Ugi S, Morino K, Sekine O, Nemoto K, Maegawa H, Miyamatsu N. Smoking status is associated with mild cognitive impairment assessed with the mini-mental state examination in Japanese diabetic patients. *Diabetology International*. 2016. DOI:10.1007/s13340-016-0256-0. 査読有.
- ② Morimoto A, Sonoda N, Ugi S, Morino K, Sekine O, Nemoto K, Ogita M, Tatsumi Y, Murata S, Maegawa H, Miyamatsu N. Association between attentional function and postural instability in Japanese elderly patients with diabetes. *Diabetology International*.

2015. DOI:10.1007/s13340-015-0231-1. 査読有.

- ③ Morimoto A, Sonoda N, Ugi S, Morino K, Sekine O, Nemoto K, Ogita M, Tatsumi Y, Murata S, Maegawa H, Miyamatsu N. Association between symptoms of bilateral numbness and/or paresthesia in the feet and postural instability in Japanese patients with diabetes. *Diabetology International*. 2015. DOI:10.1007/s13340-015-0214-2. 査読有.
- ④ 園田奈央, 森本明子, 卯木智, 森野勝太郎, 関根理, 前川聡, 小林康子, 呉代華容, 森野亜弓, 宮松直美. 滋賀医科大学医学部附属病院外来通院中の糖尿病患者の低血糖実態調査, 滋賀医科大学看護学ジャーナル. 第12巻, 48-51, 2014. 査読有.

[学会発表] (計4件)

- ① 園田奈央, 森本明子, 卯木智, 呉代華容, 森野勝太郎, 関根理, 根本憲一, 前川聡, 宮松直美. 糖尿病患者における喫煙状況と軽度認知機能低下との関連, 第51回日本循環器予防学会. 2015年6月, 大阪.
- ② 園田奈央, 森本明子, 卯木智, 前川聡, 小林康子, 呉代華容, 森野亜弓, 宮松直美. 外来通院中の糖尿病患者の低血糖に関連する要因, 第25回日本疫学会学術総会, 2015年1月, 仙台.
- ③ Sonoda N, Morimoto A, Ugi S, Godai K, Morino K, Sekine O, Nemoto K, Maegawa H, Miyamatsu N. Predictors for mild and severe hypoglycemia in Japanese outpatients with insulin-treated diabetes: a 6-month follow-up study, 9<sup>th</sup> Metabolic Syndrome and Atherosclerosis congress, 2014年9月, 京都.
- ④ 園田奈央, 森本明子, 卯木智, 森野勝太郎, 関根理, 前川聡, 小林康子, 呉代華容, 森野亜弓, 宮松直美. 一大学病院外来通院中の糖尿病患者の低血糖の実態, 第57回日本糖尿病学会, 2014年5月, 大阪

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

園田 奈央 (SONODA, Nao)  
滋賀医科大学・医学部・助手  
研究者番号：00640153