

氏名	はたの ゆう 畑野 悠
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 790 号
学位授与年月日	令和 2 年 8 月 13 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学位論文名	高齢者糖尿病患者の認知機能と日常生活動作の規定因子に関する検討 Contributing factors to dementia and ADL disability among elderly diabetic patients
論文審査委員	(委員長) 教授 藤 本 茂 (委員) 教授 小 林 聡 幸 教授 小 池 創 一

## 論文内容の要旨

### 1 研究目的

日本における 65 歳以上の高齢者の割合は、世界各国のなかでもっとも高く、そして急速に上昇し続けている。それに伴い長期介護療養中の糖尿病患者数も増加している。特別養護老人ホーム（特養）に居住する糖尿病患者は、入院や救急外来受診の頻度が高く、低血糖、転倒、骨折、心血管疾患、死亡がより高頻度であることが示されている。

しかし、糖化ヘモグロビン（HbA1c）レベルと認知症・日常生活動作（activities of daily living: ADL）障害との関連を調べた研究はほとんどない。特に、日本において、特養における血糖コントロールと健康アウトカムの関連に関する報告は皆無である。そこで、今回の横断研究においては、日本の長期介護施設における現行糖尿病治療の状態を明瞭にし、血糖コントロールと認知症・ADL 障害・その他の副次アウトカム（転倒・骨折・重症低血糖）との関連を調べることを目的とした。

### 2 研究方法

2016 年に広島県の特養 132 施設中 95 施設から、65 歳以上の 2 型糖尿病患者の 384 名を横断的に調査した。主要アウトカムは、3 群に分けた糖化ヘモグロビン(HbA1c)と、認知症・ADL の重症度の関連とした。副次アウトカムとして、転倒・脆弱性骨折・重症低血糖を含めた。年齢・性別・body mass index(BMI)・特養入所期間・脳血管疾患・慢性心不全・食事療法・総治療薬数を共変量として考慮し、HbA1c と主要アウトカムとの関連を評価するために多変量順序ロジスティック回帰モデル、副次アウトカムとの関連を評価するために多変量ロジスティック回帰モデルを使用した。

### 3 研究成果

糖尿病治療薬を使用していた患者のうち、67.6%がジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4)阻害薬、26.0%がスルホニル尿素(SU)薬を使用していた。

多変量順序ロジスティック回帰分析において、HbA1c7.0%以上 8.0%未満の群に比べて、HbA1cが 7.0%未満の患者は有意に認知症重症度が高かった (Beta ± 標準誤差 standard error (SE), 0.55 ± 0.26; 95% 信頼区間 confidence interval [CI], 0.04 - 1.06)。この傾向は、特にインスリン使用者 (1.91 ± 0.91; 95% CI, 0.13 - 3.69)または SU 薬と DPP-4 阻害薬併用群 (2.14 ± 0.88; 95% CI, 0.41 - 3.87)において認められた。低い肥満度指数である BMI は有意に認知症 (-0.08 ± 0.03; 95% CI, -0.14 - -0.03)と ADL 障害 (-0.15 ± 0.03; 95% CI, -0.20 - -0.09)、骨折 (オッズ比 odds ratio [OR] 0.89 per kg/m<sup>2</sup>; 95% CI, 0.84 - 0.96)との関連を認めた。

副次アウトカムの結果として、総治療薬数 (OR 1.17 per kind; 95% CI, 1.07 - 1.29)は転倒との関連を有意に認めた。インスリン使用は (OR 3.66; 95% CI, 1.13 - 11.93)、重症低血糖との間に有意な関連を認めた。

#### 4 考察

今回の研究において、日本の特養における、血糖コントロール状態と認知症症状・ADL 障害との関連を初めて示した。インスリン使用患者もしくは SU 薬と DPP-4 阻害薬併用者において、HbA1c7.0%未満の入所者は、7.0%以上 8.0%未満の群に比べて、認知症重症度が有意に高かった。低 BMI は認知症重症度・ADL 障害・骨折と有意に関連が認められた。これらの結果は、特養における高齢者糖尿病患者において、厳格な血糖コントロールと過度の体重減少に注意すべきことを示唆した。また、これは現在の日本の診療ガイドラインの妥当性を支持するものである。

#### 5 結論

インスリンまたは SU 薬を使用している入所者において、低 HbA1c は認知症との関連、そして低 BMI は認知症・ADL 障害・骨折との関連が認められた。

## 論文審査の結果の要旨

本学位論文は何を明らかにしたのか

特別養護老人ホーム（特養）における日本人 2 型糖尿病患者の、血糖コントロールと、認知症・日常生活動作（activities of daily living: ADL）との関連を調べることを目的に、広島県の特養 132 施設中 95 施設から、65 歳以上の 2 型糖尿病患者の 384 名を横断的に調査した。インスリンまたは SU 薬を使用している入所者において、低 HbA1c は認知症との関連、そして低 BMI は認知症・ADL 障害・骨折との関連が認められた。長期介護施設における糖尿病患者の血糖コントロールや体重の最適化は認知・身体機能の維持のために重要である可能性が示唆された。

上記内容をどのように評価したのか

自治医科大学の卒業生らしく、義務年限中に経験したことを踏まえて、高齢化社会における介護施設での血糖コントロールに着目し、地域医療に根差した視点で実施された研究である。介護

施設における血糖管理と認知症や ADL との関連に着目した研究は本研究が初めてである。介護施設での血糖管理の問題点を明らかにしており、地域に還元できる内容となっている。

#### 問題点および訂正の指導内容

委員から以下の点について指摘があり、適切に修正された。

1. 先行研究について触れる中で、外国で行われた研究の場合にも、特養入所者という用語を用いていますが (p5 18 行, 19 行目) 外国人が日本で研究したわけではないことを明らかにするうえで、ナーシングホーム等の用語を用いてはどうでしょうか。
2. 方法 (p 6) で経内服薬に、経口糖尿病薬を含んでいることを明記ください。
3. 参考資料として、調査依頼状や調査票も参考資料として添付いただいた方が良いかと思えますがいかがでしょうか？
4. 文献 10) の著者の記述法が間違っております。
5. HbA1c の値で「厳格コントロール」を定義づけることは難しいと思えます。低栄養・フレイル等の原因で結果的に A1c が低下する症例も多く含まれると思えますので、単純に「低 HbA1c」と表現するように統一したほうがよいと思えます。
6. 6 つの認知機能障害レベル、5 つの身体機能レベル、についてはわかりやすいように Supplemental Table として添付したほうが良いと思えます。
7. 低体重、低 HbA1c と ADL 低下、認知症、転倒などは双方向性の関係であり、今回の研究で関連性はみられるも、「アジアの特養糖尿病患者において低体重に注意しなければならない」「体重の管理が必要」と考察するのは現実的ではないと思えます。ほとんどの患者は入所時にすでに低体重であるし、すでに認知症であった患者も少なくないと思えます。高齢者で体重が低下するのはある程度やむを得ない面もあります。長期的観察して因果関係をみた研究ではないので、「低体重は ADL 低下、認知症、転倒に関連する可能性があるため、注意深い観察と配慮が必要」など表現を工夫したほうがよいと思えます。
8. インスリン使用者は多くなく、多変量解析で結果は出ていますが、統計学的なパワー不足については「限界」に記載したほうがよいと思えます。

#### 本学学位論文としての合否の判定結果およびその理由

上記の結果を踏まえ、本学学位論文として合格と判断するに至った。新規性のあるテーマに真摯に取り組み、英文論文もすでに学術誌に掲載されている。今後地域医療に還元し貢献できる内容である。

### 試問の結果の要旨

#### 申請者による発表の具体的な内容

特別養護老人ホーム (特養) における日本人 2 型糖尿病患者の、血糖コントロールと、認知症・日常生活動作 (activities of daily living: ADL) との関連を調べることを目的に、広島県の特養 132 施設中 95 施設から、65 歳以上の 2 型糖尿病患者の 384 名を横断的に調査した。インスリン

またはSU薬を使用している入所者において、低HbA1cは認知症との関連、そして低BMIは認知症・ADL障害・骨折との関連が認められた。長期介護施設における糖尿病患者の血糖コントロールや体重の最適化は認知・身体機能の維持のために重要である可能性が示唆された。

#### 審査員の質疑の具体的な内容

委員から以下の点について指摘があった。

1. 先行研究について触れる中で、外国で行われた研究の場合にも、特養入所者という用語を用いていますが、外国人が日本で研究したわけではないことを明らかにするうえで、ナーシングホーム等の用語を用いてはどうでしょうか。
2. 方法で経内服薬に、経口糖尿病薬を含んでいることを明記ください。
3. 参考資料として、調査依頼状や調査票も参考資料として添付いただいた方が良いかと思いましたがいかがでしょうか？
4. HbA1cの値で「厳格コントロール」を定義づけることは難しいと思います。低栄養・フレイル等の原因で結果的にA1cが低下する症例も多く含まれると思いますので、単純に「低HbA1c」と表現するように統一したほうがよいと思います。
5. 6つの認知機能障害レベル、5つの身体機能レベル、についてはわかりやすいようにSupplemental Tableとして添付したほうが良いと思います。
6. 低体重、低HbA1cとADL低下、認知症、転倒などは双方向性の関係であり、今回の研究で関連性はみられるも、「アジアの特養糖尿病患者において低体重に注意しなければならない」「体重の管理が必要」と考察するのは現実的ではないと思います。ほとんどの患者は入所時にすでに低体重であるし、すでに認知症であった患者も少なくないと思います。高齢者で体重が低下するのはある程度やむを得ない面もあります。長期的観察して因果関係をみた研究ではないので、「低体重はADL低下、認知症、転倒に関連する可能性があるため、注意深い観察と配慮が必要」など表現を工夫した方がよいと思います。
7. インスリン使用者は多くなく、多変量解析で結果は出ていますが、統計学的なパワー不足については「限界」に記載した方がよいと思います。

#### 申請者の応答とそれに対する評価

各質問及びコメントについて適切に返答された。

#### 試問の可否の判定結果およびその理由

上記の結果を踏まえ、合格と判断するに至った。新規性のあるテーマに真摯に取り組み、わかりやすく丁寧に発表され、英文論文もすでに学術誌に掲載されている。今後地域医療に還元し、貢献できる内容である。