

2 型糖尿病を有する高齢者における CGM 指標と脳小血管病との横断的関連性

Sugimoto 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* 26 : 3318-3327, 2024

杉本大貴

Department of Medicine, University of Washington.
国立研究開発法人国立長寿医療研究センター予防科学研究部

はじめに

糖尿病は、認知障害、血管性認知症、アルツハイマー型認知症などの認知症のリスクを約2倍にする¹⁾²⁾。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おこなっても、認知機能低下を抑制することはできない。この背景には、HbA1c が一定期間内の血糖値の平均値を示す指標であり、持続的な高血糖や血糖変動を十分に検出できないことがあげられる。しかし近年、1～15 分ごとに最大2週間、間質液中のグルコース濃度を測定できる持続血糖モニタリング (continuous glucose monitoring : CGM) の技術が発達し、より質の高い血糖管理が広がっている。2019 年には、国際コンセンサスグループによって、CGM を使用した血糖管理の指針が示された³⁾。本指針では、血糖値の適正域 (time in range : TIR, 70～180 mg/dL)、高血糖域 (time above range : TAR, >180 mg/dL)、低血糖域 (time below range : TBR, <70 mg/dL) が設定され、それぞれが測定期間に占める割合の推奨値が示されている³⁾。指針の提唱後、CGM によって検出可能な血糖指標と網膜症、糖尿病性腎症、末梢神経障害などの合併症や死亡リスクとの関連が報告されている⁴⁾。さらにわれわれの研究では、2 型糖尿病患者を対象とした観察研究において、%TIR や %TAR が遂行機能やワー

キングメモリーなどの認知機能と関連すること、また %TAR が高いほど1年後の認知機能低下リスクが高いことを報告している⁵⁾⁶⁾。

糖尿病における認知機能低下のメカニズムは十分に解明されていないが、高齢期においては加齢や血管リスクの増加に伴い脳血管病変が進行し、認知障害を引き起こす可能性が指摘されている⁷⁾。2 型糖尿病を有する高齢者では、非糖尿病患者と比較して、全脳および内側側頭葉の萎縮、脳梗塞、さらには脳小血管病 (cerebral small vessel disease : SVD) の一つであるラクナ梗塞が多いことが報告されている^{8)~10)}。SVD には、ラクナ梗塞のほか、微小出血、血管周囲腔の拡大 (enlarged perivascular spaces : EPVS)、および大脳白質病変 (white matter hyperintensities : WMH) が含まれる¹¹⁾。2 型糖尿病において血糖コントロールと SVD の関連性に関する報告は一貫しておらず、HbA1c が WMH、微小出血、ラクナ梗塞の発症と関連していることを示した研究がある一方で^{12)~14)}、関連を認めなかった研究も多い^{15)~18)}。また、HbA1c では把握できない血糖変動指標が WMH の体積増加と関連していることを示唆する研究も報告されている¹⁹⁾²⁰⁾。本研究では、高齢の2型糖尿病患者を対象として、CGM によって得られる血糖指標と SVD との横断的関連性を検討した。

方法

1) 研究デザインおよび対象者

本研究は、「高齢者2型糖尿病における糖・インスリン代謝異常が認知機能および脳構造変化に及ぼす影響：前向き観察研究」のベースライン時のデータを活用した横断研究である。この前向き観察研究は、認知症のない70歳以上の高齢者2型糖尿病患者100名を対象とした2年間の調査である。本解析には、CGM実施日から、頭部MRIを前後6ヵ月以内に実施した参加者のデータを利用した。

2) 持続血糖モニタリング (CGM)

CGMには、FreeStyle リブレ Pro (アボットジャパン社) を使用した。センサーを非利き手の上腕部に最大14日間装着し、15分ごとにグルコース値を測定した。得られたデータをもとに、以下の血糖指標を算出した：平均センサー血糖値 (sensor glucose : SG), 標準偏差 (standard deviation : SD), 平均血糖変動幅 (mean amplitude of glycemic excursions : MAGE)²¹⁾, 高血糖指数 (high blood glucose index : HBGI), 低血糖指数 (low blood glucose index : LBGI)²²⁾。これらの指標は、EasyGV バージョン 9.0 ソフトウェアを用いて算出した²³⁾²⁴⁾。MAGEは、平均SG値の1.0 SDを超える血糖変動の平均値として算出される。また、グルコースの変動係数 [%CV : $100\% \times (SD) / (\text{平均 SG})$] を算出した。高いHBGIおよびLBGIは、それぞれ高血糖および低血糖イベントのリスクが高いことを示す。また、TIR (70~180 mg/dL), TAR (>180 mg/dL および >250 mg/dL), TBR (<70 mg/dL および <54 mg/dL) の割合を算出した。さらに、血糖リスク指数 (glycemia risk index : GRI) をつぎの式を用いて算出した²⁵⁾ : $GRI = (3.0 \times \%TBR < 54 \text{ mg/dL}) + (2.4 \times \%TBR 54 - < 70 \text{ mg/dL}) + (1.6 \times \%TAR > 250 \text{ mg/dL}) + (0.8 \times \%TAR > 180 - 250 \text{ mg/dL})$ 。計算結果が100を超える場合、GRIは100とし、範囲は0から100となる。高い値ほど血糖コントロールの質が不良であることを示す。

3) SVD の評価

Siemens Magnetom Skyra 3T MRI スキャナ (Siemens Medical Solutions) を使用し、3D T1 強調画像 (T1WI), T2 強調画像 (T2WI), T2* 強調画像, 3D FLAIR 画像, 拡散強調画像を撮像した。ラクナ梗塞は、T2WI で高信号、FLAIR 画像で低信号として描出される直径3~15 mmの局所領域として定義した。微小出血は、T2* 強調画像において脳実質内に観察される直径5 mm未満の低信号領域として定義した。EPVSは、基底核における直径3 mm未満の点状高信号としてT2WI上に描出される領域として定義した。EPVSの重症度については、以下の基準にもとづいて評価した：0 (EPVSなし), 1 (10個未満), 2 (11~20個), 3 (21~40個), 4 (40個超)。側脳室周囲および深部のWMHは、T2WI および FLAIR 画像を用いて Fazekas スケールで評価した²⁶⁾。

SVDの重症度については、各SVD所見の有無を合計することで0~4のSVDスコアを算出した²⁷⁾²⁸⁾。具体的には、ラクナ梗塞 (1点), 微小出血 (1点), 基底核における中等度から重度のEPVS (11個以上, 1点), およびWMH〔側脳室周囲WMH (Fazekasスコア3) または深部WMH (Fazekasスコア2または3), 1点〕を評価基準とした。

加えて、アルツハイマー病の主要な特徴の一つである海馬萎縮を定量化するため、VSRAD* advance ソフトウェア (エーザイ株式会社) を使用して標準化zスコアを計算した。zスコアが高いほど、萎縮の程度が大きいことを示す²⁹⁾。

4) その他の変数

年齢、性別、教育年数、喫煙歴、飲酒状況、身体活動、糖尿病罹患期間についてはアンケート調査票を用いて収集した。身体不活動は、少なくとも週1回の運動をおこなっていない場合と定義した。ま

* VSRAD : voxel-based specific regional analysis system for Alzheimer's disease

会員限定コンテンツのため、med パス会員にご登録、
またはログインが必要になります。



med パスでログイン



med パスに新規登録