

高齢者における栄養状態と低血糖との関連についての疫学的評価

Epidemiological Evaluation of the Association between Nutritional Status and Hypoglycemia in the Older Population.

平成 31 年度入学 木村好伸 (Kimura, Yoshinobu)

近年、高齢者において、低血糖が様々な疾患の危険因子になることが明らかになってきている。低血糖は、身体的には、認知症、フレイル、転倒や骨折、うつ症状、心血管疾患、死亡などを生じるリスクを増加させ、心理的には、将来の低血糖に対し恐怖を助長し、Quality of Life の低下をもたらす。このため、低血糖を避けることの重要性が認識されるようになった。低血糖は多くの場合、糖尿病患者における血糖降下薬の影響により発生する。一方、非糖尿病患者でも起こることが知られている。しかし、その実態についてはほとんど知られていない。

最近になり、低血糖の発生に影響を与える要因として栄養不良が報告された。その研究では、栄養指標として Nutritional Risk Screening-2002 が使用されていた。しかしこの指標は、問診を含む初期スクリーニングと、栄養障害の重症度、疾患の重症度を採点する最終スクリーニングの 2 段階の採点方式のため、評価が複雑で多くの患者を評価することは難しい。一方、評価の簡便な栄養指標として Geriatric nutritional risk index (GNRI) がある。この指標は、当初、高齢入院患者の栄養状態に関連する合併症の罹患、死亡のリスクを予測するツールとして開発された。現在では様々な疾患の臨床転帰の予後予測因子として応用されている。GNRI は、以下の式で算出できる。

$$\begin{aligned}\text{GNRI} &= 14.89 \times \text{血清アルブミン値 (g/dL)} \\ &\quad + 41.7 \times \text{現体重 (kg)/理想体重 (kg)} \\ &= 14.89 \times \text{血清アルブミン値 (g/dL)} + 41.7 \times \text{BMI}/22\end{aligned}$$

(上式で、現体重/理想体重 > 1 の場合は"1"とする)

そして先行研究に基づき、GNRI から算出された値によって 4 つの栄養リスクカテゴリーに分類することができる。重度栄養リスク : < 82、中等度栄養リスク : 82 ~ <92、軽度栄養リスク : 92 ~ ≤98、栄養リスクなし : > 98。

GNRI の様な簡便な指標を使えば、臨床現場でより多くの患者の栄養状態を評価できると考えられる。しかし、GNRI と低血糖との関連は明らかになっていない。本研究は、低血糖の起こりやすさを評価するための指標として GNRI の有用性を検討したので報告する。

本研究は明治薬科大学研究倫理審査委員会（202010、202121）および草加市立病院倫理委員会（令和 2 年度-6 番、令和 3 年度-8 番）の承認を得て実施した。

課題 1 - 高齢入院患者における栄養状態と低血糖との関連性 : 2 型糖尿病患者の単施設コホート研究¹⁾

草加市立病院において、2018 年 9 月 1 日から 2020 年 6 月 30 日の間に一般病棟に入院していた患者の内、糖尿病治療薬を投与された 65 歳以上の 2 型糖尿病を有する患者を対象とした。身長、体重、血清アルブミン値のデータが欠損し、GNRI の計算ができない患者、集中治療室に入院した患者は除外した。

栄養リスクは GNRI を用いて評価した。低血糖は血糖値 70 mg/dL 未満を

示したものの、かつ、経口または静脈内ブドウ糖投与の記録があったものとした。その結果、解析対象者は1,754名であった。栄養リスクは、重度栄養リスク群：94名（5.4%）、中等度栄養リスク群：289名（16.5%）、軽度栄養リスク群：481名（27.4%）、栄養リスクなし群：890名（50.7%）であった。

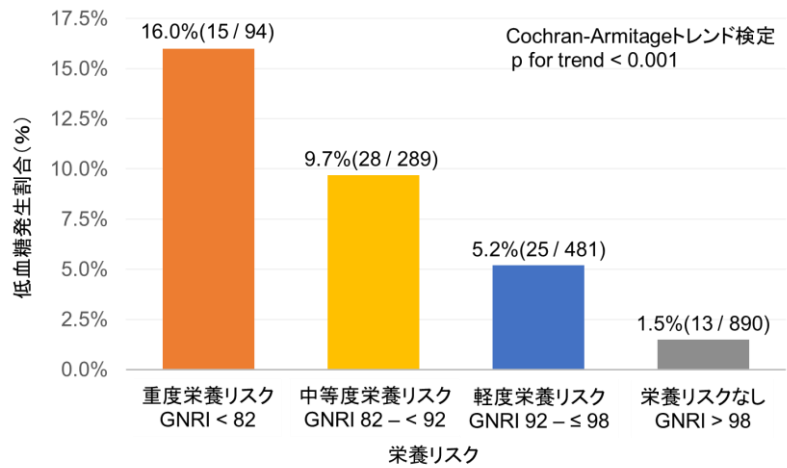


図1. 栄養リスクと低血糖発生割合

表1. 栄養リスクと低血糖発生率におけるCox回帰分析を用いた交絡因子調整後のハザード比(95%信頼区間)

GNRI	栄養リスク	ハザード比(95%信頼区間)
> 98	栄養リスクなし	Ref
92 - ≤ 98	軽度栄養リスク	2.55 (1.29 - 5.06)
82 - < 92	中等度栄養リスク	3.86 (1.91 - 7.80)
< 82	重度栄養リスク	5.50 (2.43 - 12.45)

※ 共変量として、年齢、インスリンの使用の有無、重度CKD (eGFR < 30)の有無、認知症の有無、CRP高値 (> 2mg/dL)の有無を入力

このうち、81名（4.6%）に低血糖が発生した。低血糖の発生割合を図1に示す。次に、低血糖の発生率と交絡因子を調整するためにCox回帰分析を行った。このとき共変量として、年齢、インスリンの使用の有無、重度CKD (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²)の有無、認知症の有無、CRP高値 (> 2 mg/dL)の有無を入力した。その結果を表1に示す。

低血糖発生割合は、栄養リスクなし群で1.5%、軽度栄養リスク群で5.2%、中等度栄養リスク群で9.7%、重度栄養リスク群で16.0%と、栄養リスクの上昇に伴い増加した。交絡因子を調整するために多変量解析を行った結果、ハザード比は栄養リスクなし群に比べて、軽度栄養リスク群で2.55倍、中等度栄養リスク群で3.88倍、重度栄養リスク群で5.50倍高かった。

結論として、入院時の GNRI による評価によって、低血糖の発生を予測できることが示唆された。栄養状態に関連するリスクに応じて低血糖への積極的な介入を行うことで、その発生を効果的に低減できる可能性があると考えられた。

課題 2 - 外来受診した高齢患者における栄養状態と重症低血糖との関連性：糖尿病患者および非糖尿病患者²⁾

草加市立病院において、2018年9月1日から2021年6月15日の間に外来を受診した患者の内、50%ブドウ糖注射を投与された65歳以上の重症低血糖患者を対象とした。身長、体重、血清アルブミン値のデータが欠損し、GNRIの計算ができない患者は除外した。栄養リスクはGNRIを用いて評価した。重症低血糖は、50%ブドウ糖注射を投与し、Japan Coma Scale 1桁以上の意識障害を伴う低血糖で、診察や治療に他者の介助を必要としたものと定義した。

その結果、解析対象患者は17名であった。重症低血糖を起こした患者の

表2 糖尿病患者における患者の特徴、GNRI、栄養リスク

年齢(歳)	性別	GNRI	栄養リスク	糖尿病型	インスリン	SU薬	グリニド薬	低血糖発生の可能性がある非糖尿病薬	重症CKD 肝不全 認知症	特記
94	女	80	重度	1型	○	×	×	カルベジロール	重症CKD 認知症	
77	男	91	中等度	緩徐進行1型	○	×	○	×	×	
84	男	92	軽度	2型	○	×	×	×	重症CKD 認知症	
79	男	94	軽度	2型	×	×	○	×	重症CKD 認知症	
84	男	95	軽度	2型	○	×	×	カルベジロール	認知症	
72	男	95	軽度	2型	○	×	×	カルベジロール	×	食事摂取量の低下 飲酒
66	女	100	なし	緩徐進行1型	○	×	×	イミダプリル	×	
72	男	103	なし	1型	○	×	×	×	×	
80	男	104	なし	2型	○	×	×	イミダプリル	認知症	シックデイ

特徴を糖尿病、非糖尿病に分け、表2、3に示す。栄養リスクを有していた患者は、糖尿病患者で9名中6名(66.7%)であった(表2)。非糖尿病患者では、8名

表3 非糖尿病患者における患者の特徴、GNRI、栄養リスク

年齢(歳)	性別	GNRI	栄養リスク	低血糖発生の可能性がある非糖尿病薬	重症CKD 肝不全 認知症	低血糖の原因 (医師の診断)
82	男	57	重度	トラマドール	重症CKD	食事摂取量の低下
83	女	67	重度	スルファメキサゾール・トリメプリム	重症CKD	食事摂取量の低下
72	男	67	重度	×	×	食事摂取量の低下
97	男	68	重度	×	認知症	食事摂取量の低下
85	男	72	重度	ビソプロロール	重症CKD 肝不全	食事摂取量の低下
80	男	91	中等度	トラマドール プレガバリン	重症CKD 認知症	非糖尿病薬による 薬剤性低血糖
79	男	92	軽度	×	重症CKD 肝不全	不明
78	男	101	なし	トラマドール	×	インスリン自己免疫症候群

中7名(87.5%)であり、この内、栄養リスクなしだった1名は、低血糖を自然発生する病態であるインスリン自己免疫症候群の患者であった。低血糖の原因は食事摂取量の低下による者が多かった(表3)。

糖尿病患者、非糖尿病患者のGNRIを比較した(低血糖を自然発症するインスリン自己免疫症候群の患者1名は除外した)。それぞれの中央値は95(92.0 - 100.0)、68(67.0 - 81.5)であり、特に非糖尿病患者においてGNRIが低かった。非糖尿病患者では、ほとんどが「食事摂取量の低下」が低血糖の原因と医師に診断されていることも踏まえると、低栄養状態が低血糖に強く関連することが示唆された。糖尿病患者では「高齢者糖尿病診療ガイドライン2017」に示されている重症低血糖が危惧される薬剤のいずれかを使用していることは、これまでの知見と一致していた。一方で、糖尿病患者の低血糖に低栄養状態が関与していることは報告されていない。本研究から、糖尿病患者においても低栄養状態が重症低血糖に起因する可能性が示唆された。

高齢外来患者を調査した結果、重症低血糖は糖尿病の有無にかかわらず発生していた。これらの患者は、栄養リスクを有している者が多かった。

GNRI が低い場合は、低血糖が危惧される薬を使用していない患者でも重症低血糖の発生に注意が必要である。

総括

高齢者の QOL を良好に保つためには、低血糖の発生を予防することや、低血糖が発生した場合の対処法を教育するなどの介入が重要である。しかし、全ての患者に綿密な介入をすることは現実には難しい。GNRI の強みは、計算式により簡便かつ客観的に栄養状態に関連するリスクを評価できることである。GNRI であれば、高齢者全員を評価することも難しくないと考えられる。栄養リスクが確認された場合、低血糖が危惧される薬の中止や変更、患者への低血糖教育、他職種との低血糖の発生リスクの共有など、多くの低血糖対策を事前に講じることができるようになる。

本研究では、GNRI を用いて栄養状態に関連するリスクを評価することにより、低血糖を起こしやすい患者を予測することができた。今後は、栄養状態と低血糖との関連性に関するエビデンスをさらに高めるとともに、栄養状態が不良な患者への低血糖予防・対策に対する介入プログラムを構築していきたいと考えている。

《参考文献》

- 1) Kimura Y., Kimura N., Akazawa M., Increased nutrition-related risk as an independent predictor of the incidence of hypoglycemia in the hospitalized older individuals with type 2 diabetes: a single-center cohort study. *Diabetol Int.*, **12**, 420-429 (2021).
- 2) Kimura Y., Kimura N., Akazawa M., Nutrition-related risk and severe hypoglycemia in older adult outpatients with and without diabetes. *Clin Case Rep.*, **10**, e05317 (2022).