

高齢者における耐糖能異常と前頭葉機能 —Frontal Assessment Battery を用いた解析—

¹東京女子医科大学医学部内科学（第三）（主任：岩本安彦教授）

²東京女子医科大学東医療センター内科

³京都大学東南アジア研究所

イシザワ 石澤	カヤ 香野 ¹	ヤマモト 山本	ナオムネ 直宗 ²	モチヅキ 望月	ユカ 友香 ²	イシネ 石根	マサユキ 昌幸 ³
サクラ 佐倉	ヒロシ 宏 ¹	マツバヤシ 松林	コウゾウ 公藏 ³	オオツカ 大塚	クニアキ 邦明 ²	イワモト 岩本	ヤスヒコ 安彦 ¹

（受理 平成22年12月29日）

Frontal Assessment Battery Revealed Decreased Inhibitory Control in Newly Diagnosed Elderly People With Type 2 Diabetes

Kaya ISHIZAWA¹, Naomune YAMAMOTO², Yuka MOCHIZUKI², Masayuki ISHINE³,
Hiroshi SAKURA¹, Kozo MATSUBAYASHI³, Kuniaki OTSUKA² and Yasuhiko IWAMOTO¹

¹Department of Medicine III, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

²Department of Medicine, Tokyo Women's Medical University Medical Center East

³Center for Southeast Asian Studies, Kyoto University

Objective: To evaluate the prefrontal cortex function in aged people with type 2 diabetes. **Methods:** We compared the prefrontal cortex function using frontal assessment battery (FAB), mini mental state examination (MMSE) and physical abilities assessed by the Up and Go Test and Functional Reach Test among normal glucose tolerance (NGT, n = 96), borderline (BL, n = 58) and type 2 diabetes (n = 24). **Results:** People with type 2 diabetes showed significantly decreased inhibitory control in the Go/NoGo task of FAB (NGT vs type 2 diabetes, p = 0.002). There were no differences in the performance of MMSE, the Up and Go Test and Functional Reach Test among the groups. Type 2 diabetes and decreased physical ability assessed by the Up and Go Test were independently associated with inhibitory control in the Go/NoGo task, after adjustment with age, MMSE, and other background factors (OGTT: odds ratio 2.31, 95% CI 1.38-3.88; the Up and Go test: odds ratio 1.11, 95% CI 1.01-1.23). **Conclusion:** FAB results showed that newly diagnosed elderly people with type 2 diabetes had a particular inhibitory control deficit, which was independent of general cognitive functions and physical abilities.

Key Words: diabetes in old age, frontal assessment battery, cognitive function, prefrontal cortex function, inhibitory control

緒 言

前頭葉機能（prefrontal cortex function：PFC 機能）は、年齢や様々な疾患で障害され、記憶障害や失見当識とは独立して、高齢者の社会的な認知・行動に関与することが知られている¹⁾。高齢2型糖尿病患者では認知症や全般的な認知機能低下に加え²⁾、一部のPFC機能の低下が報告されている^{3,4)}。しかし75歳以上の高齢者では、PFC機能変化を認めたとす

る報告⁴⁾と認めなかったとする報告^{5,6)}が存在し、高齢糖尿病に伴うPFC機能変化については一定した見解が得られてない。この要因の1つとして、糖尿病の進行とともに全般的な認知機能およびPFC機能は低下するにも関わらず³⁾、先行研究では長期罹病期間を有する高齢糖尿病患者^{4,5)}と、高齢で新たに糖尿病を発症した患者^{4,6)}が混在していることが挙げられる。また糖尿病の治療内容はPFC機能と関連するこ

とが示唆されており⁷⁾⁸⁾、患者の治療状況の違いが異なる結果に繋がる可能性も考えられる。一方、PFC機能は多面的であり評価には複数の神経心理課題が必要であるが⁹⁾、先行研究では主に作業記憶や注意・遂行機能など限られた機能が検討されており^{3)~6)}、PFC機能の包括的な検討が行われていないことも挙げられる。

本研究では、高齢糖尿病のPFC機能を評価することを目的とし、75歳以上の地域在住高齢者に対して75gOGTTと包括的なPFC機能課題であるfrontal assessment battery (FAB)⁹⁾を行い、新たに診断された未治療の2型糖尿病でPFC機能変化が存在する有無を検討した。

対象と方法

1. 対象

2009年高知県土佐町の高齢者健診(土佐町長寿健診コホート)を受診した75歳以上の高齢者320名のうち、2007~2008年に75g糖負荷試験(OGTT)にて耐糖能を調査し得た178名(平均年齢81歳、75~95歳)を対象とした。対象者はOGTTに従い、空腹時血糖値110mg/dl未満、負荷後2時間血糖値140mg/dl未満の両者を満たすものを正常耐糖能群(NGT群)、空腹時血糖値126mg/dl以上、負荷後2時間血糖値200mg/dl以上のいずれかを満たすものを糖尿病群(DM群)、正常群にも糖尿病群にも属さないものを境界群(BL群)として分類した。対象は地域在住の比較的健康な一般住民であり、今回問診にて既往歴を調査し、OGTT施行以前に糖尿病や耐糖能障害の診断を受けた者、糖尿病にて受療通院中の者は除外した。また、虚血性心疾患、脳梗塞、アルツハイマー病、失神、てんかん、その他の頭蓋内病変の既往を有する者は除外した。高齢者健診は土佐町役場住民福祉課において住民の福祉・健康増進のため毎年施行され、本研究は健診参加者のインフォームドコンセントを得て施行された。健診データの利用については役場および各住民の書類による同意を得て行われた。

2. 方法

対象者の身長、体重を測定し、body mass index (BMI)を算出した。血圧は安静座位にて2回測定し平均血圧を算出した。PFC機能はFAB⁹⁾日本語版¹⁰⁾を用いて評価を行った。FABは包括的なPFC機能評価を目的として開発されたベッドサイド検査で、以下6項目からなり、各項目の成績(0~3点)と総合得点(0~18点)を算出した⁹⁾。所要時間は約10

分であった。

①概念化(類似性): バナナとオレンジ(果物)、机と椅子(家具)、チューリップ、バラ、ヒナギク(花)。

②心的柔軟性(言語流暢性): 「か」で始まる単語を挙げる(1分間)。

③運動プログラミング: ルリアの3段階動作(拳、側面、拳)。

④干渉刺激への感受性(葛藤指示課題): 「私が机を1回叩いたら2回叩いて下さい。私が2回叩いたら1回叩いて下さい。」と指示し、指示を交互に行う。

⑤衝動抑制(Go/NoGo課題): 「私が1回叩いたら1回叩いて下さい。」というGo課題と「私が2回叩いたら叩かないで下さい。」というNOGO課題を組み合わせる。

⑥環境からの自律性: 把握行動の確認。

一般的な認知機能はmini mental state examination (MMSE)を用いて評価し、MMSE24/30点未満をカットオフ値とした。身体・行動機能はUp and Goテスト¹¹⁾、functional reachテスト¹²⁾を用いて評価した。Up and Goテストは、歩行動作、姿勢反射機能、俊敏性を評価する目的で行い、肘掛のない椅子に座った状態から起立し、通常歩行する速度で3mの距離を往復し、再び椅子に座るまでに要する時間を測定した。転倒リスクやADL介助の指標となるカットオフ値は20秒以上とした。Functional reachテストは、姿勢反射機能と身体の柔軟性を評価する目的で行い、直立に起立した後、上肢を前方に水平挙上させ、踵を挙げずに可能な限り手を前方へ伸ばした際の水平距離を測定した。転倒リスクやADL介助の指標となるカットオフ値は15cm未満とした。感情指標として、the mini international neuropsychiatric interview 日本語版のうつ病エピソード大項目を問診で確認し、大項目をいずれも満たした場合をうつ状態として評価した。血液・生化学的指標としてHbA1c、中性脂肪、HDLコレステロール、LDLコレステロール、TSH、fT4を測定した。

3. 統計解析

はじめに背景因子について、NGT、BL、DM群の3群間で1元配置分散分析および多試料 χ^2 乗検定を用いて比較し、 $p<0.05$ を有意とした。多重比較にはTurkey-Kramer検定(Bonferroni修正)を用い、 $p<0.017$ を有意とした。次に、FABの総合得点および6つの下位項目スコア(0~3点)については順序尺度として扱い、NGT、BL、DM群の3群間でKruskal

Table 1 Comparison of baseline characteristics among NGT, BL, DM

	NGT	BL	DM	p value*	p for trend**
N	96	58	24		
Age (years)	81 ± 4	81 ± 5	82 ± 5	0.720	0.828
Sex (male %)	36.5	37.9	33.3	0.925	0.975
BMI (kg/m ²)	22.7 ± 3.1	23.2 ± 3.4	23.1 ± 2.0	0.520	0.380
Systolic blood pressure (mmHg)	134 ± 18 [†]	139 ± 21	151 ± 20 [†]	0.001*	0.001**
Diastolic blood pressure (mmHg)	71 ± 11	72 ± 8	74 ± 12	0.447	0.160
MMSE (scores)	27.2 ± 3.8	26.2 ± 4.8	26.6 ± 3.5	0.364	0.162
Up and Go (sec)	13.0 ± 4.4	12.5 ± 3.8	12.9 ± 3.2	0.713	0.774
Functional reach (cm)	26.4 ± 8.4	27.6 ± 7.4	23.8 ± 7.4	0.167	0.670
Depressive state (%)	11.5	10.3	25.0	0.162	0.705
HbA1c (%)	5.4 ± 0.3 [†]	5.5 ± 0.4 [‡]	5.8 ± 0.4 ^{†‡}	<0.001*	<0.001**
TG (mg/dl)	109 ± 45	107 ± 58	133 ± 65	0.103	0.635
HDL-C (mg/dl)	50.7 ± 13.0	53.8 ± 13.1	46.0 ± 14.9	0.053	0.682
LDL-C (mg/dl)	107.0 ± 25.7	105.9 ± 26.6	102.9 ± 27.6	0.790	0.564
TSH (μU/ml)	1.92 ± 1.13	2.44 ± 1.80	1.88 ± 0.96	0.061	0.286
fT4 (ng/dl)	1.06 ± 0.13	1.05 ± 0.12	1.06 ± 0.17	0.777	0.432

Data are given as means ± SD. NGT, normal glucose tolerance; BL, borderline; DM, diabetes mellitus. *Data were analyzed by one-way ANOVA (*p<0.05). **We also analyzed data using Jonckheere-Terpstra trend test for continuous variables and Cochran-Armitage trend test for sex and depressive state (**p<0.05 with trend test). There are significant differences between [†]NGT vs DM, [‡]BL vs DM with Turkey-Kramer multiple comparison tests (p<0.017).

Wallis 検定を用いて成績を比較した。統計学的有意差は p<0.05 とした。多重比較には Wilcoxon 順位と検定 (Bonferroni 修正) を用い、p<0.017 を有意とした。背景因子および FAB 得点については、NGT, BL, DM 群において耐糖能の順序に従って変数が変動する可能性が予想された。このため、傾向性仮説の検定として Jonckheere-Terpstra 検定を行った。背景因子の性別とうつ状態の有無については Cochran-Armitage 検定を用いて統計解析を行った。傾向性仮説の検定では trend p<0.05 を有意とした。

最後に、3 群間で有意差を認めた FAB 項目について、FAB の成績と耐糖能との関連を多変量で検討するため、FAB スコア 0 点 (成績不良) 従属変数としたステップワイズ・ロジスティック回帰分析を行った。説明変数として OGTT (NGT, BL, DM 群) を順序変数として投入し、共変量として、年齢 (1 歳)、性別、BMI (1kg/m²)、収縮期血圧 (1mmHg)、MMSE (1 点)、Up and Go テスト (1 秒)、functional reach テスト (1cm)、うつ状態の有無、中性脂肪 (1mg/dl)、HDL コレステロール (1mg/dl)、LDL コレステロール (1mg/dl)、TSH (1μU/ml)、fT4 (1ng/dl) を投入し、ステップワイズ変数増加法 (p<0.05) で変数を選択した。選択された変数を年齢、性別で補正し、解析を行った。統計学的有意差は p<0.05 とした。統

計解析には SPSS (Windows version 10) を使用した。

結 果

1. NGT 群, BL 群, DM 群における背景因子の比較 (Table 1)

NGT 群 96 名, BL 群 58 名, DM 群 24 名の背景因子 (means ± SD) を Table 1 に示す。参加者の平均年齢は 81 ± 4 歳、平均 BMI は 22.9 ± 3.1kg/m² で、年齢、性別、BMI は 3 群間で差を認めなかった。収縮期血圧は DM 群で NGT 群に比し有意に高値だったが (DM vs NGT : p<0.001)、拡張期血圧は差を認めなかった。全般的な認知機能に関しては、MMSE 平均 26.8 ± 4.1 点で、各群ともカットオフ値 24/30 点を上回り、3 群間で有意差を認めなかった。身体・行動機能では、Up and Go test 平均 12.8 ± 4.1 秒、functional reach test 平均 26.4 ± 8.0cm で、各群とも転倒リスクや ADL 介助を要するカットオフ値を上回り、3 群間で有意差を認めなかった。感情指標でうつ状態が疑われた者は DM 群で 25% と、65 歳以上の地域住民におけるうつ病有病率 (5~15%) に比して高かったが、3 群間で統計学的有意差には至らなかった。採血項目では、HbA1c は DM 群で BL, NGT 群に比し有意に高値だった (DM vs BL : p=0.002, DM vs NGT : p<0.001)。脂質および甲状腺機能では群間差を認めなかった。傾向性仮説の検定では、収縮期血圧と HbA1c で耐糖能の悪化に沿った増加

Table 2 Comparison of Neuropsychological Performance among NGT, BL and DM

	NGT	BL	DM	p value*	p for trend**
Total scores	11.30 ± 2.58	10.91 ± 2.38	10.21 ± 3.05	0.219	0.092
Similarities	1.14 ± 0.85	1.22 ± 0.84	1.33 ± 0.82	0.614	0.341
Lexical fluency	1.86 ± 0.76	1.88 ± 0.8	1.58 ± 0.83	0.357	0.396
Motor programming	1.78 ± 0.94	1.53 ± 0.84	1.62 ± 0.92	0.257	0.136
Conflicting instructions	2.34 ± 1.05	2.22 ± 1.03	2.0 ± 1.29	0.328	0.131
Go/NoGo	1.18 ± 0.82 [†]	1.0 ± 0.75	0.67 ± 0.76 [†]	0.005*	0.003**
Prehension behavior	2.99 ± 0.1	3.0 ± 0.0	3.0 ± 0.0	0.652	0.374

Neuropsychological data are given as means ± SD. NGT, normal glucose tolerance; BL, borderline; DM, diabetes mellitus. Data were analysed by *Kruskal Wallis tests (*p < 0.05) and **Jonckheere-Terpstra trend test (**p < 0.05). There is a significant difference between [†]NGT vs DM with Wilcoxon-Mann-Whitney tests (p < 0.017).

Table 3 Odds ratio (95% confidence interval) associated with Go/NoGo task

	β	Odds ratio (95% confidence interval)	p value
Age (years)	0.065	1.07 (0.97-1.17)	0.163
Sex (male)	-0.215	0.81 (0.35-1.88)	0.617
GTT	0.839	2.31 (1.38-3.88)	0.001*
Up and Go (sec)	0.108	1.11 (1.01-1.23)	0.034*

Data were analysed by logistic regression model adjusted for age and sex (*p < 0.05). Age, BMI, systolic blood pressure, MMSE, functional reach test, depressive state, TG, HDL-C, LDL-C, TSH and fT4 were excluded from the model.

傾向を認めたが、うつ状態については有意な傾向性は認められなかった (Table 1).

2. FAB の課題成績 (Table 2)

FAB の NGT, BL, DM 群の平均成績と、Kruskal Wallis 検定の結果を Table 2 に示す。FAB の総合得点および類似性、言語流暢性、運動プログラミング、葛藤指示課題、把握行動に関しては、3 群間で有意差を認めなかった。一方 Go/NoGo 課題 (衝動抑制課題) では 3 群間で有意な差を認め (p = 0.005), Wilcoxon 順位和検定を用いた多重比較では、DM 群は NGT 群に比して有意に Go/NoGo 課題成績が不良であった (DM vs NGT : p = 0.002)。Go/NoGo 課題においては、耐糖能に沿って課題成績が変動し、有意な傾向性が認められた (Table 2)。

今回 DM 群でうつ状態が疑われた者が比較的多く、うつ状態と診断された対象者を各群から除外し検定を行ったが、Go/NoGo 課題の結果は不変であった (p = 0.016, DM vs NGT : p = 0.010)。FAB の運動プログラミングで群間差を認めたが (p = 0.045), 多重比較では Bonferroni 修正を用いた有意差に至らなかった (DM vs BL : p = 0.030, DM vs NGT : p = 0.067)。

3. Go/NoGo 課題成績に関連する因子の検討 (Table 3)

Go/NoGo 課題成績に対する耐糖能の関与を、Go/NoGo 課題スコア 0 点を「成績不良」とし、ステップワイズ・ロジスティック回帰分析を用いて検討した。Go/NoGo 課題成績は、年齢、MMSE、Up and Go テストと有意に相関したが (Spearman 相関係数, 年齢 : r = -0.202, p = 0.007, MMSE : r = 0.161, p = 0.032, Up and Go テスト : r = -0.222, p = 0.003), 感情指標や生理指標との関連は認められなかった。ステップワイズ・ロジスティック回帰分析を行ったところ、Go/NoGo 課題の成績不良の独立した有意な危険因子として、OGTT と Up and Go テスト (1 秒) が選択され、年齢、BMI (1kg/m²), 収縮期血圧 (1mmHg), MMSE (1 点), functional reach テスト (1cm), うつ状態の有無, 中性脂肪 (1mg/dl), HDL コレステロール (1mg/dl), LDL コレステロール (1mg/dl), TSH (1μU/ml), fT4 (1ng/dl) はモデルから除外された。血圧に関しては、DM 群で NGT 群に比し有意に収縮期血圧が高値であったため、140/90mmHg 以上を「高血圧」、140/90mmHg 未満を「正常血圧」として改めて補正を行ったが、高血圧の有無はモデルから除外され結果は不変であった。OGTT と Up and Go テストは、年齢、性別で補正後

も、Go/NoGo 課題の成績不良と有意な関連を示した (Table 3). またうつ状態と診断された対象者を各群から除外し検定を行ったが、回帰分析の結果は変わらなかった (OGTT : odds 比 2.00, 95%CI 1.11-3.60, Up and Go テスト : odds 比 1.24, 95%CI 1.07-1.43).

考 察

本研究では、全般的な認知・身体行動機能の保持された高齢者 178 名を対象として、FAB を用いて包括的な PFC 機能を検討した。その結果、FAB の Go/NoGo 課題で耐糖能による成績の差を認め、DM 群は NGT 群に対して有意に成績が低下していた。一方、FAB の Go/NoGo 課題以外の各項目では耐糖能による成績の差は認められなかった。Dubois らは、FAB を構成する 6 項目 (類似性、言語流暢性、運動プログラミング、葛藤指示課題、Go/NoGo 課題、把握行動) のうち、Go/NoGo 課題が PFC 腹側部機能と関連することを指摘している⁹⁾。PFC は神経解剖学的に、大きく背外側 (dorsolateral prefrontal cortex : DLPFC) と腹側部 (ventral prefrontal cortex : VPFC) に区分される。DLPFC は空間的、言語・概念的論理過程に関与し、作業記憶や注意・遂行機能を含む高次機能 (executive function) を司る一方、VPFC は大脳辺縁系と豊富な結合を持ち、情動のコントロールや、刺激と報酬の関連づけを含む自己の行動制御に中心的な役割を果たすことが明らかにされている¹³⁾。PFC 機能を検証する様々な神経心理課題のうち、Go/NoGo 課題は環境の刺激に対する衝動抑制能を検討する課題であり、これまでの損傷脳研究や脳機能画像研究から VPFC の情動・自己制御機能を反映することが示唆されている¹³⁾¹⁴⁾。Go/NoGo 課題の誤反応の多さは、注意深い判断が必要な状況であるにも関わらず、被験者が刺激に対する衝動的な反応を繰り返しがちなことを表す¹⁴⁾。この衝動性は rapid-response impulsivity と呼ばれ、the Barratt impulsiveness scale (BIS) など質問紙によるヒトの衝動性との関連や¹⁵⁾¹⁶⁾ うつ病などいくつかの精神医学的問題との関連¹⁵⁾が指摘されている。今回の検討ではうつ状態と Go/NoGo 課題成績の直接的な関連は認められなかったが、Go/NoGo 課題はより pre-clinical な脳機能変化を反映する可能性が指摘されており、これらの先行研究と本研究の結果からは、糖尿病群で VPFC と関連した衝動抑制能が特異的に低下している可能性があると考えられた。

今回 FAB の Go/NoGo 課題における衝動抑制能の低下は、75gOGTT で新たに診断された高齢 2 型

糖尿病集団で認められた。これまで高齢者糖尿病を対象とした神経心理学的研究では、主に DLPFC と関連する高次機能が検討されており^{3)~6)17)18)}、我々が調査した限りでは衝動抑制能の検討はわずか 1 件であった¹⁹⁾。Yeung らは全般的な認知・身体機能の保持された集団で PFC 機能を検討し、2 型糖尿病群で the Hayling テストと Color Trails 2 タスクの衝動抑制能が低下していたことを報告している¹⁹⁾。しかしその対象集団の平均年齢は 69 (55~81) 歳で、糖尿病罹病期間は平均 8.3 年と長く、65.9% は経口血糖降下薬かインスリンを使用中であった。今回我々は、より高齢 (平均年齢 81 歳, 75~95 歳) かつ新たに糖尿病と診断された集団において、Go/NoGo 課題を用いて衝動抑制能の低下を確認することができた。既に我々は中年 2 型糖尿病患者 (平均年齢 46 歳, 30~59 歳) における Go/NoGo 課題の成績不良を報告しており²⁰⁾、異なる年齢集団で共通した結果が認められたことは、衝動抑制能の低下が糖尿病の特異的な神経心理学的特徴である可能性を示していると思われる。

また我々が検討した集団は、いずれも新たに糖尿病と診断された点で共通しており、糖尿病の罹病期間と関連する認知機能の低下³⁾¹⁷⁾や経口血糖降下薬やインスリン治療が認知機能に与える影響⁷⁾⁸⁾を除外し得る集団であった。糖尿病における衝動抑制能の臨床的意義はまだ明らかでないが、現代社会において適切な生活習慣を維持するためには、しばしば特定の刺激 (e.g. 菓子を持ち歩く友人、新しく開店した店、パーティー) が先行する美味な食事などの誘惑に打ち克つ必要がある。これらの環境刺激に直面した際に、将来否定的な結果を招くような衝動的な思考や行動を抑制し、適切な行動修正を行う上で response inhibition は重要な神経学的基盤であると思われる。本研究は横断研究であるので因果関係には言及はできないが、新たに糖尿病と診断された集団で Go/NoGo 課題の成績低下が認められることから、衝動抑制能の低下が日常生活の意思決定や行動に影響を与え、2 型糖尿病という生活習慣病の発症と関連する可能性があると考えられた。FAB の Go/NoGo 課題成績の低下は薬物依存者の cannabis 使用量と相関したとの報告もあり²¹⁾、糖尿病においても食事量や嗜好品消費量との関連を今後検討すべきである。また、慢性高血糖が PFC 機能に影響した可能性も考慮されるが、今回対象とした 2 型糖尿病集団の HbA1c は平均 $5.8 \pm 0.4\%$ と先行研究⁴⁾¹⁷⁾¹⁸⁾に比

して低く、HbA1c と Go/NoGo 課題との相関は認められなかった。慢性高血糖が衝動抑制能に与える影響に関しては、より血糖コントロール不良な集団を対象とした縦断的な検討が必要と考えられた。

本研究では Go/NoGo 課題成績と Up and Go テストの間に、有意な負の相関が認められた。Go/NoGo 課題は一定の素早い反応を必要とする課題であり、今回 functional reach テスト（身体の柔軟性）とは相関を認めなかったことから、Up and Go テストに反映される身体・行動機能（俊敏性）が Go/NoGo 課題と関連した可能性があった。Nakata らは脳機能画像を用いて、Go/NoGo の刺激識別時には VPFC が強く活性化され、Go/NoGo に対応した運動時には感覚運動野や運動前野、帯状回が幅広く活性化されることを示しており、Go/NoGo 課題の遂行に PFC 機能と運動機能の両者が関与することを示唆している²²⁾。従って Go/NoGo 課題の評価にあたっては、糖尿病や加齢、性差に伴う身体機能（俊敏性）の低下を考慮する必要があると思われる。しかし本研究では Up and Go テスト平均得点は NGT, BL, DM 各群とも 75 歳以上の虚弱白人高齢者の平均値 14 ± 4 秒を上回っており¹¹⁾、3 群間で有意差を認めなかった。また年齢、性別で調整したロジスティック回帰分析においても、Up and Go テストは耐糖能と独立して Go/NoGo 課題成績に関連したことから、糖尿病に伴う身体機能（俊敏性）の低下が Go/NoGo 課題の成績不良に影響した可能性は否定的であった。

一般的な認知機能に関しては、本研究では MMSE 平均得点は各群とも 24/30 点を上回る結果で群間差を認めず、ロジスティック回帰分析では MMSE は課題成績不良の危険因子としてモデルから除外された。この結果からは、糖尿病に伴う一般的な認知機能の低下²¹⁾³⁾¹⁷⁾が Go/NoGo 課題成績に影響した可能性は否定的であった。一方、今回 Go/NoGo 課題で示された衝動抑制能の低下が、認知機能低下や認知症の危険因子となるのかは不明であり、今後縦断調査で確認する必要がある。

結 語

高齢発症と考えられる 2 型糖尿病集団で、一般的な認知機能とは独立した PFC 機能低下が示唆された。FAB の Go/NoGo 課題は衝動抑制能と関連し、糖尿病患者では衝動抑制を基盤とした行動修正が困難な可能性があると考えられた。

謝 辞

本研究に際し、健診データの収集にご尽力、ご協力下さった土佐町役場住民福祉課の皆様には厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Bozeat S, Gregory CA, Ralph MA et al: Which neuropsychiatric and behavioural features distinguish frontal and temporal variants of frontotemporal dementia from Alzheimer's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **69**: 178-186, 2000
- 2) Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ et al: Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes* **51**: 1256-1262, 2002
- 3) Allen KV, Frier BM, Strachan MW: The relationship between type 2 diabetes and cognitive dysfunction: longitudinal studies and their methodological limitations. *Eur J Pharmacol* **490**: 169-175, 2004
- 4) van den Berg E, de Craen AJ, Biessels GJ et al: The impact of diabetes mellitus on cognitive decline in the oldest of the old: a prospective population-based study. *Diabetologia* **49**: 2015-2023, 2006
- 5) Arvanitakis Z, Wilson RS, Li Y et al: Diabetes and function in different cognitive systems in older individuals without dementia. *Diabetes Care* **29**: 560-565, 2006
- 6) Ruus C, Biessels GJ, Gorter KJ et al: Cognition in the early stage of type 2 diabetes. *Diabetes Care* **32**: 1261-1265, 2009
- 7) Naor M, Steingruber HJ, Westhoff K et al: Cognitive function in elderly non-insulin-dependent diabetic patients before and after inpatient treatment for metabolic control. *J Diabetes Complications* **11**: 40-46, 1997
- 8) Izumi Y, Yamada KA, Matsukawa M et al: Effects of insulin on long-term potentiation in hippocampal slices from diabetic rats. *Diabetologia* **46**: 1007-1012, 2003
- 9) Dubois B, Slachevsky A, Litvan I et al: The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* **55**: 1621-1626, 2000
- 10) Kugo A, Terada S, Ata T et al: Japanese version of the Frontal Assessment Battery for dementia. *Psychiatry Res* **153**: 69-75, 2007
- 11) Podsiadlo D, Richardson S: The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* **39**: 142-148, 1991
- 12) Weiner DK, Duncan PW, Chandler J et al: Functional reach: a marker of physical frailty. *J Am Geriatr Soc* **40**: 203-207, 1992
- 13) Rolls ET, Hornak J, Wade D et al: Emotion-related learning in patients with social and emotional changes associated with frontal lobe damage. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* **57**: 1518-1524, 1994
- 14) Casey BJ, Trainor RJ, Orendi JL et al: A developmental functional MRI study of prefrontal activa-

- tion during performance of a Go-No-Go task. *J Cogn Neurosci* **9**: 835–847, 1997
- 15) **Swann AC, Bjork JM, Moeller FG et al**: Two models of impulsivity: relationship to personality traits and psychopathology. *Biol Psychiatry* **51**: 988–994, 2002
 - 16) **Keilp JG, Sackeim HA, Mann JJ**: Correlates of trait impulsiveness in performance measures and neuropsychological tests. *Psychiatry Res* **135**: 191–201, 2005
 - 17) **Manschot SM, Brands AM, van der Grond J et al**: Utrecht Diabetic Encephalopathy Study Group: Brain magnetic resonance imaging correlates of impaired cognition in patients with type2 diabetes. *Diabetes* **55**: 1106–1113, 2006
 - 18) **Ryan CM, Freed MI, Rood JA et al**: Improving metabolic control leads to better working memory in adults with type2 diabetes. *Diabetes Care* **29**: 345–351, 2006
 - 19) **Yeung SE, Fischer AL, Dixon RA**: Exploring effects of type 2 diabetes on cognitive function in older adults. *Neuropsychology* **23**: 1–9, 2009
 - 20) **Ishizawa KT, Kumano H, Iwamoto Y et al**: Decreased response inhibition in middle-aged male patients with type 2 diabetes. *Biopsychosoc Med* **4** (1): 1, 2010
 - 21) **Cunha PJ, Nicastrì S, de Andrade AG et al**: The frontal assessment battery (FAB) reveals neurocognitive dysfunction in substance-dependent individuals in distinct executive domains: Abstract reasoning, motor programming, and cognitive flexibility. *Addict Behav* **35**: 875–881, 2010
 - 22) **Nakata H, Sakamoto K, Ferretti A et al**: Executive functions with different motor outputs in somatosensory Go/Nogo tasks: an event-related functional MRI study. *Brain Res Bull* **77**: 197–205, 2008
-