

(Chlouverakis,1968) through PLC pathway and increase the production of diacylglycerol and inositol triphosphate, leading to the elevation of intracellular  $Ca^{2+}$ . The consequence of this event is the activation of MEK/ERK signaling pathway and the expression of neuroprotective genes. Another important intracellular signaling system is PKC, a family of 12 serine/threonine kinase ( Musashi et al., 2000). Since PKC has been found to modulate cell viability resulting in the protection of various neuronal cells (Saito and Shirai, 2002), we also investigated here if PKC pathway was involved in the neuroprotection of FBP. However our data indicate that co-treatment of PKC inhibitor did not make significant alternations of both cell death and ATP levels in hippocampal slices in the presence of FBP and  $A\beta$ , suggesting that PKC signaling pathway may not be involved in the neuroprotective effects of FBP against  $A\beta$  induced neurotoxicity in hippocampal slices.

In the present study, we first report that FBP has neuroprotective effects against  $A\beta$  induced neurotoxicity in hippocampal slices. The preservation of ATP and the involvement of PLC and MEK/ERK signaling pathways could explain FBP's role as a modulator for both energy metabolism and intracellular signaling pathways. Even more, some recent studies have revealed that FBP has immunomodulatory (Bordignon et al.,2003) and anti-inflammatory properties (Alves et al.,2004; Nunes et al., 2003) in modulating cellular function. The mechanism of FBP's neuroprotective effects seems to be multifactorial, and extensive studies are required to reveal its complex roles as a neuroprotectant.

#### *Acknowledgements*

This work was supported by a Research Grant from the Novartis Foundation for Gerontological Research and a Grant-in-Aid for Scientific Research (17500473) from Japan Society for the Promotion of Science. We deeply appreciate Dr. Sakaguchi, T., and Dr. Yang., B for technical assistance.

*Figures*

Fig. 1

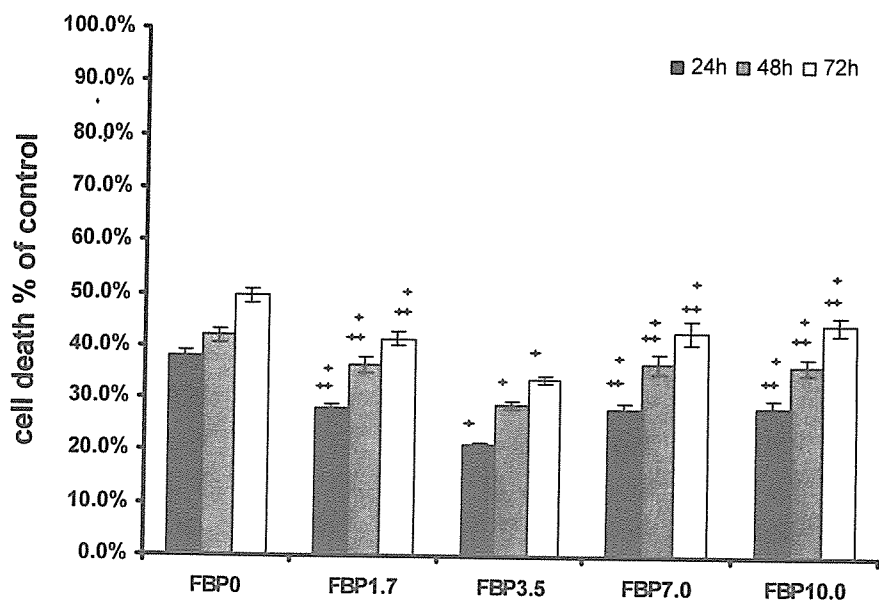


Fig. 2

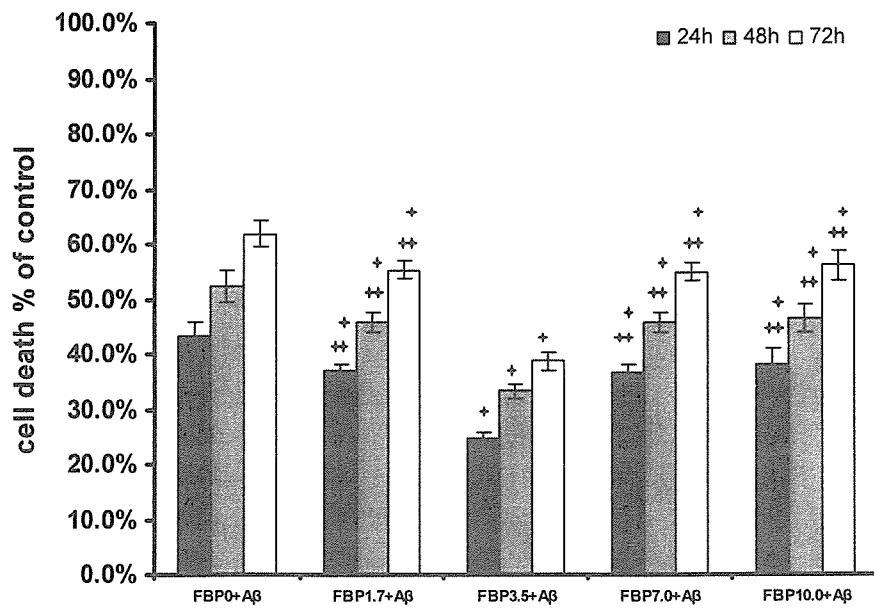


Fig. 3

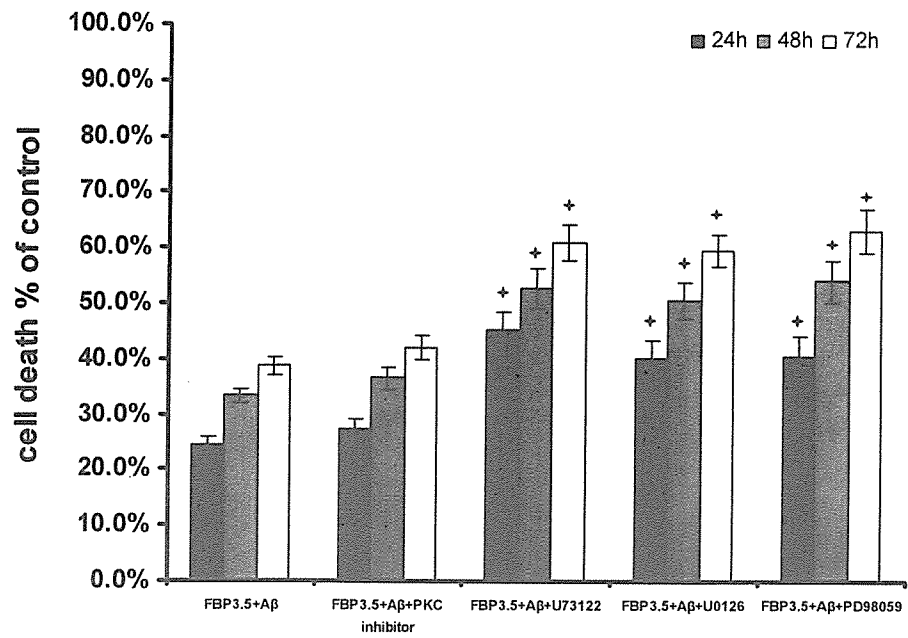


Fig. 4

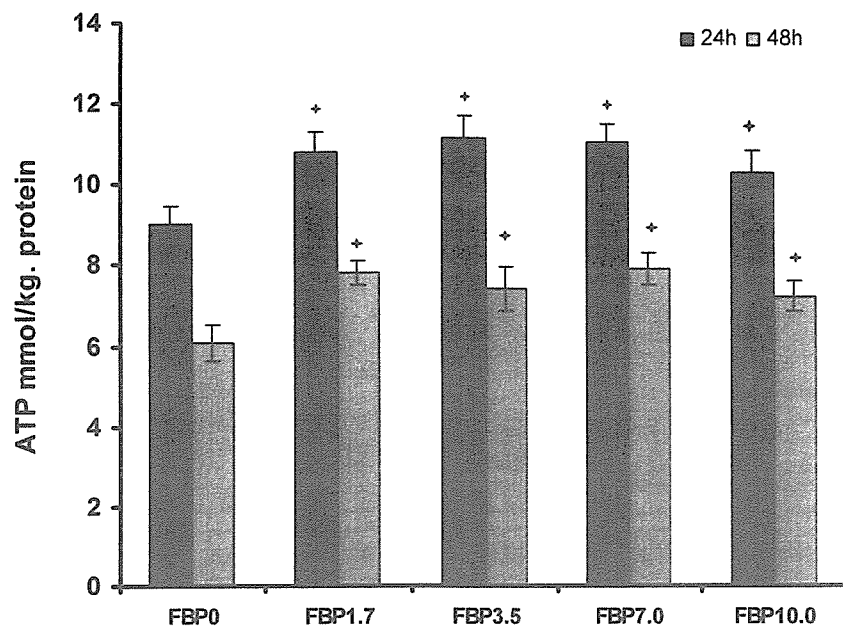


Fig. 5

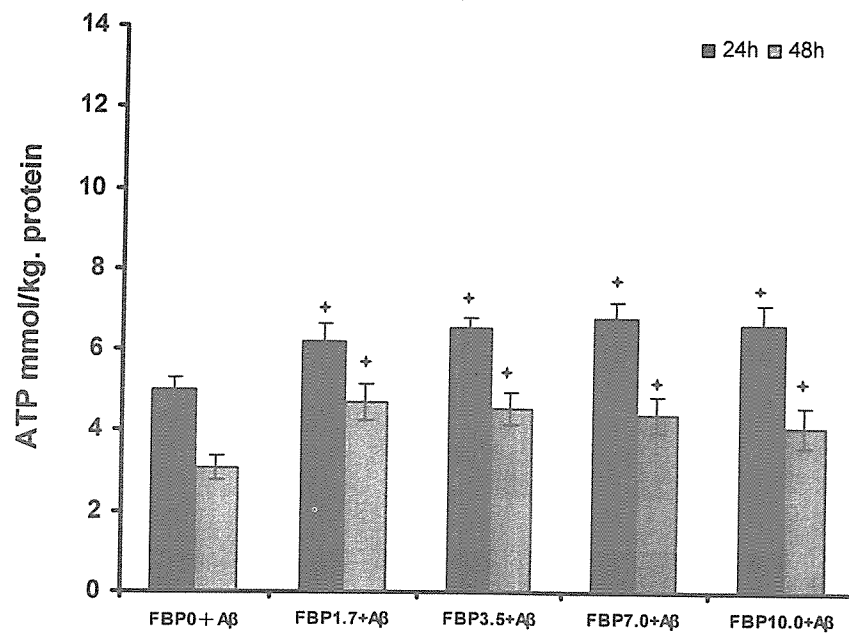
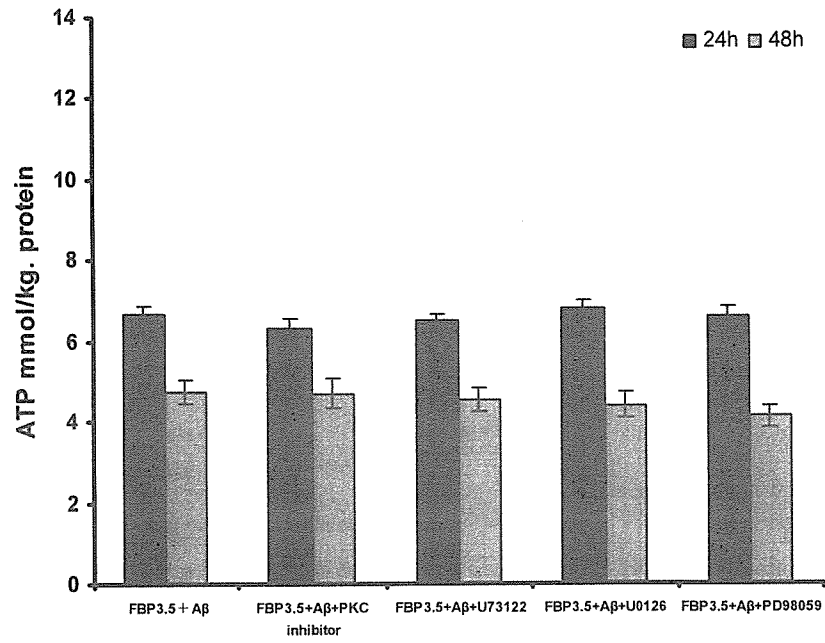


Fig. 6



## *Legends*

**Fig. 1.** Neuroprotective effects of FBP on hippocampal organotypic slices culture. Various concentration of FBP were added to the media. Compared with control group (FBP 0 mM, n=36), the addition of FBP significantly reduced the cell death in hippocampal slices at 24h, 48h and 72h after treatment. FBP 3.5mM has better

**Fig. 2.** Neuroprotective effects of FBP against A $\beta$  induced neurotoxicity on cultural hippocampal slices. Treatment with FBP significantly decreased A $\beta$  induced cell death in hippocampal slices at 24h, 48h and 72h. FBP 3.5mM group has better

**Fig. 3.** Co-treatment with PLC inhibitor U73122 (n=45), MEK inhibitor U0126(n=39), and ERK inhibitor PD98059(n=48) attenuated the neuroprotective effect of FBP 3.5mM against A $\beta$  induced neurotoxicity in hippocampal slices at 24h, 48h and 72h.

**Fig. 4.** Effects of FBP on the ATP levels of hippocampal slices in the absence of A $\beta$ . Compared with control group (FBP 0 mM, n=48), FBP groups (concentration ranging from 1.7 mM to 10 mM, each n=36) had significant elevated ATP levels in

**Fig. 5.** Effects of FBP on the ATP levels of hippocampal slices in the presence of A $\beta$ . The ATP levels were preserved at each concentration of FBP. However, the difference of the ATP levels among these various FBP concentration groups( each n=36) did not reach to significance. \*:compare with FBP 0 mM+A $\beta$  group(n=36), all the P<0.001.

**Fig. 6.** Effects of PLC, MEK, ERK and PKC inhibitors on the ATP levels in hippocampal slices in the presence of FBP and A $\beta$ . Co-treatment with PLC inhibitor(n=36), MEK inhibitor(n=36), ERK inhibitor or PKC inhibitor(n=36) did not cause significant difference in the ATP levels in hippocampal slices at 24h and 48h in the presence of FBP 3.5 mM and A $\beta$ .

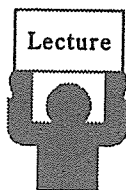


## References

- Alves, J.C., Santos, R.C., Castaman, T.A., Oliveira, J.R., 2004. Anti-inflammatory effects of fructose-1,6-bisphosphate on carrageenan-induced pleurisy in rat. *Pharmacol Res.* 49,245-248.
- Bordignon, N.F., Meier, G.C., Alves, J.C., Lunardelli, A., Caberlon, E., Peres, A., Rodrigues, De., Oliveira, J., 2003. Immunomodulatory effect of fructose-1,6-bisphosphate on T-lymphocytes. *Int. Immunopharmacol.* 3,267-272.
- Chlouverakis, C., 1968. The lipolytic action of fructose-1,6-diphosphate. *Metabolism.* 17,708-716.
- Didlake, R., Kirchner, K.A., Lewin, J., Bower, J.D., Markov, A.K., 1989. Attenuation of ischemic renal injury with fructose 1,6-diphosphate. *J Surg Res.* Sep;47(3):220-6.
- Donohoe, P.H., Fahlman, C.S., Bickler, P.E., Vexler, Z.S., Gregory, G.A., 2001. Neuroprotection and intracellular  $Ca^{2+}$  modulation with fructose-1,6-bisphosphate during in vitro hypoxia-ischemia involves phospholipase C-dependent signaling. *Brain Res.* 917,158-166.
- Fahlman, C.S., Bickler, P.E., Sullivan, B., Gregory, G.A., 2002. Activation of the neuroprotective ERK signaling pathway by fructose-1,6-bisphosphate during hypoxia involves intracellular  $Ca^{2+}$  and phospholipase C. *Brain Res.* 958,43-51.
- Fairas, L.A., Willis, M., Gregory, G.A., 1986. The effects of fructose 1-6 diphosphate glucose and saline on cardiac resuscitation. *Anesthesiology.* 65,595-601.
- Galzigna, L., Rizzoli, V., Bianchi, M., Rigobello, M.P., Scuri, R., 1989. Some effects of fructose-1,6-diphosphate on rat myocardial tissue related to a membrane-stabilizing action. *Cell Biochem Funct.* 7,91-96.
- Gobbel, G.T., Chan, T.Y., Gregory, G.A., Chan, P.H., 1994. Response of cerebral endothelial cells to hypoxia: modification by fructose-1,6-bisphosphate but not glutamate receptor antagonists. *Brain Res.* 653,23-30.
- Gregory, G.A., Yu, A.C.H., Chan, P.H., 1989. Fructose-1,6-bisphosphate protects astrocytes from hypoxia damage. *J. Cereb. Blood. Flow Metab.* 9,29-34.
- Gregory, G.A., Welsh, F.A., Yu, A.C., Chan, P.H., 1990. Fructose-1,6-bisphosphate reduces ATP loss from hypoxic astrocytes. *Brain Res.* 516,310-312.
- Hardin, C.D., Roberts, T.M., 1994. Metabolism of exogenously applied fructose 1,6-bisphosphate in hypoxic vascular smooth muscle. *Am. J. Physiol.* 267,2325-2332.
- Hassinen, I.E., Nuutinen, E.M., Ito, K., Nioka, S., Lazzarino, G., Giardina, B., Chance, B., 1991. Mechanisms of the effect of exogenous fructose 1,6-bisphosphate on myocardial energy metabolism. *Circulation.* 83,584-593.
- Iwata, N., Higuchi, M., Saido, T.C., 2005. Metabolism of amyloid-beta peptide and Alzheimer's disease. *Pharmacol. Ther.* 18, Epub ahead of print.
- Izumi, Y., Benz, A.M., Katsuki, H., Matsukawa, M., Clifford, D.B., Zorumski, C.F., 2003. Effects of fructose-1,6-bisphosphate on morphological and functional neuronal integrity in rat hippocampal slices during energy deprivation. *Neuroscience.* 116,465-475.
- Kelleher, J.A., Chan, P.H., Chan, T.Y., Gregory, G.A., 1995. Energy metabolism in

- hypoxic astrocytes: protective mechanism of fructose-1,6-bisphosphate. *Neurochem. Res.* 20,785-792.
- Larrabee MG., 1980. Metabolic disposition of glucose carbon by sensory ganglia of 15-day-old chicken embryos, with new dynamic models of carbohydrate metabolism. *J Neurochem.* Jul;35(1):210-31.
- Lazzarino, G., Viola, A.R., Mulieri, L., Rotilio, G., Mavelli, I., 1987. Prevention by fructose-1,6-bisphosphate of cardiac oxidative damage induced in mice by subchronic doxorubicin treatment. *Cancer Res.* 47,6511-6516.
- Liniger, R., Popovic, R., Sullivan, B., Gregory, G.A., Bickler, P.E., 2001. Effects of neuroprotective cocktails on hippocampal neuron death in an in vitro model of cerebral ischemia. *J Neurosurg Anesthesiol.* 13,19–25.
- Markov, A.K., Oglethorpe, N., Grillis, M., Neely, W.A., Hellems, H.K., 1983. Therapeutic action of fructose-1,6-diphosphate in traumatic shock. *World J. Surg.* 7,430–436.
- Mattson, M.P., 1997. Cellular actions of beta-amyloid precursor protein and its soluble and fibrillogenic derivatives. *Physiol. Rev.* 77, 1081 – 1132.
- Musashi, M., Ota, S., Shiroshita, N., The role of protein kinase C isoforms in cell proliferation and apoptosis. *Int. J. Hematol.* 2000. 72,12-19.
- Nunes, F.B., Graziottin, C.M., Alves, F.J.C., Lunardelli, A., Pires, M.G., Wachter, P.H., De, Oliveira, J.R., 2003. An assessment of fructose-1,6-bisphosphate as an antimicrobial and anti-inflammatory agent in sepsis. *Pharmacol. Res.* 47,35-41.
- Okada, Y., 1974. Recovery of neuronal activity and high-energy compound level after complete and prolonged brain ischemia. *Brain Res.* 72, 346–349.
- Rigobello, M.P., Bianchi, M., Deans, R., Galzigna, 1982. Interaction of fructose-1,6-bisphosphate with some cell membranes. *Agressologie.* 23,63-66.
- Saito, N., Shirai, Y., 2002. Protein kinase C gamma (PKC gamma): function of neuron specific isotype. *J. Biochem (Tokyo).* 132,683-687.
- Sakaguchi, T., Okada, M., Kawasaki, K., 1994. Sprouting of CA3 pyramidal neurons to the dentate gyrus in rat hippocampal organotypic cultures. *Neurosci. Res.* 20,157-164.
- Sakurai, T., Yang, B., Takata, T., Yokono, K., 2002. Synaptic adaptation to repeated hypoglycemia depends on the utilization of monocarboxylates in Guinea pig hippocampal slices. *Diabetes.* 51,430-438.
- Sola, A., Berrios, M., Sheldon, R.A., Ferriero, D.M., Gregory, G.A., 1996. Fructose-1,6-bisphosphate after hypoxic ischemic injury is protective to the neonatal rat brain. *Brain Res.* 741,294–299.
- Takata, T., Nabetani, M., Okada, Y., 1997. Effects of hypothermia on the neuronal activity,  $[Ca^{2+}]$  accumulation and ATP levels during oxygen and/or glucose deprivation in hippocampal slices of guinea pigs. *Neurosci. Lett.* 227,41–44.
- Tavazzi, B., Cerroni, L., Di, Pierro, D., Lazzarino, G., Nuutinen, M., Starnes, J.W., Giardina, B., 1990. Oxygen radical injury and loss of high-energy compounds in anoxic and reperfused rat heart: prevention by exogenous fructose-1,6-bisphosphate. *Free Radic Res. Commun.* 10,167-176.
- Yanagisawa K., 2000. Neuronal death in Alzheimer's disease. *Int. Med.* 39,328-330.

- Zhang, J.N., Zhang, F.M., Ma, W.S., Forrester, T., 1988. Protective effect of exogenous fructose-1,6-diphosphate in cardiogenic shock. *Cardiovasc. Res.* 22,927-932.
- Zubairu, S., Hothersall, J.S., El-Hassan, A., McLean, P., Greenbaum, A.L., 1983. Alternative pathways of glucose utilization in brain: changes in the pattern of glucose utilization and of the response of the pentose phosphate pathway to 5-hydroxytryptamine during aging. *J. Neurochem.* 41,76-83.



## 解説

# 高齢者糖尿病における 認知機能障害の成因\*

明 壽 太 一\*\* 櫻 井 孝\*\* 横 野 浩 一\*\*

Key Words : diabetes, cognitive decline, the elderly, MRI

### はじめに

現在, 日本では超高齢社会を迎えるにあたり, 健康に生活できる社会の実現を図るため, 壮年死亡の減少, 痴呆や寝たきりにならずに生活できる期間(健康寿命)の延伸等を目標に健康日本21が推進されている。しかし, 痴呆患者は平成12年で150万人存在するといわれ, 65歳以上の高齢者の約7%を占める。この数は年々増加し, 2030年には300万人に達すると予想されている。

ところで, 高齢者疾患の特徴の1つは, 個々の高齢者が多臓器に複数の疾患をあわせもつことであり, 痴呆性高齢者でも多くの身体疾患を合併することが多い。75歳以上の後期高齢者では, これらの身体疾患による臓器機能障害からADLが低下し, 廃用症候群が助長され, 痴呆をきたす例がしばしばみられる。しかし, 60~70歳代で発症する痴呆症では, それまでの生活習慣や既存する生活習慣病に関連して発症することが多いことが近年, 久山町研究などから明らかになってきた<sup>1)</sup>。高血圧症が痴呆症の危険因子であることも示されており, 最近の大規模介入研究(SYST-EUR, PROGRESS)では, カルシウムチャンネル阻害薬, アンジオテンシン変換酵素阻害薬による降圧により, 脳血管性痴呆のみならず, アルツハイマー病の発症が抑制されることが示されている<sup>2)3)</sup>。一方, 糖尿病と痴呆症との関連についても, 多くの報告がみられている。

表1 2型糖尿病における認知機能障害(53~80歳)

	低下あり	低下なし	ND
注意-集中力	31.6%	26.3%	42.1%
前頭葉-遂行機能	15.8%	26.3%	57.9%
視覚性記憶	26.3%	26.3%	47.4%
言語性記憶	47.4%	31.6%	21.1%
精神運動性知能	15.8%	36.8%	47.4%
MMSE	15.8%	-	84.2%

(文献<sup>4)</sup>より改変引用)

そこで本稿ではその最近の知見をまとめ, 私どもの研究成果とあわせて概説する。

### 高齢者糖尿病の認知機能障害と痴呆

痴呆を合併しない糖尿病患者では非糖尿病患者に比して認知機能障害が認められる。海外の19編の文献(1985~1995)から内容を整理したStrachenらの報告(平均年齢53~80, n=20~140)によると, 痴呆を合併しない糖尿病患者の認知機能障害では, 注意-集中力の低下, 前頭葉-遂行機能の障害, 視覚性記憶また言語性の記憶低下, 精神運動性知能の低下, MMSE(一般的な知能検査)の低下が指摘されている(表1)<sup>4)</sup>。そのなかでも言語性記憶障害, 注意-集中力障害の頻度が高く, 次いで前頭葉-実行機能障害が多い。これらの結果は, わが国における高齢者糖尿病の認知機能に関する研究とも, おおむね結果は一致している。表2では, 上記の認知機能障害を検査する方法として, 代表的な神経心理

\* Mechanism of diabetic cognitive decline of the elderly.

\*\* Taichi AKISAKI, M.D., Takashi SAKURAI, M.D., Ph.D. & Koichi YOKONO, M.D., Ph.D.: 神戸大学大学院医学系研究科老年内科学(〒650-0017 神戸市中央区楠町7-5-1); Department of Internal and Geriatric Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe 650-0017, JAPAN

表2 認知機能検査—神経心理学的構造

	WAIS-R	MMSE	HDS-R	ADAS	CERAD	RBMT	WMS-R	WCST・ Stroop・ Trail	時計描画
言語	類似, 理解, 知識, 単語								
側頭葉		物品呼称		手指呼称	物品呼称				
頭頂葉		文の復唱		口頭命令	文の復唱				
前頭葉		口頭命令 書字命令 書字		口頭言語能力 聴理解 喚語困難	口頭命令 書字命令 書字				
エピソード記憶		単語再生 (直後・遅延)	単語再生 (直後・遅延)	単語再生 教示再生	単語再生 (直後・遅延 再生・再認)	物語起 単語再生	物語再生(直後・遅延) 持ち物場所再生 道順再生、用事再生 顔写真再認と氏名再生 線画再認(直後・遅延)	物語再生(直後・遅延) 単語対連合(直後・遅延) 図形対連合(直後・遅延) 図形再生(直後・遅延) 図形再認 数唱	
注意遂行	数唱, 算数, 符号	数唱 連続引き算 見当識(時) 見当識(所)	連続引き算 見当識(時) 見当識(所)	見当識(時) 見当識(所) 観念運動	連続引き算 見当識(時) 見当識(所)	見当識(時)	見当識(時) 見当識(所)	★	(★)
構成	積木, 組合せ (符号)	図形複写	図形複写 (観念運動)	図形複写	図形複写				★
視空間認知	絵画完成								
後頭葉	絵画配列								

WAIS-R: ウェクスラー成人知能検査改訂版, MMSE: Mini-Mental State Examination, HDS-R: 改訂長谷川式簡易知能評価スケール, ADAS: Alzheimer's Disease Assessment Scale, CERAD: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, RBMT: リバートモード行動記憶検査, WMS-R: ウェクスラー記憶評価検査改訂版, WCST: Wisconsin Card Sorting Test, Stroop: Stroop Test, Trail: Trail Making Test  
(文献より改変引用)

表3 2型糖尿病における痴呆の相対危険度

	血管性痴呆	アルツハイマー型痴呆
久山町研究(1995) <sup>11)</sup>	2.8(2.6~3.0)*	2.2(1.0~4.9)
Rotterdam study(1997)		M2.3(1.6~3.3)* F1.4(0.9~2.0)
British study(1998)		1.4(1.1~17.0)*
Rotterdam study(1999) <sup>10)</sup>	2.0(0.7~5.6)*	1.9(1.2~3.1)*
New York study(2001)	3.4(1.7~6.9)*	1.3(0.8~1.9)
Honolulu-Asia study(2002)	2.3(1.1~5.0)*	1.8(1.1~2.9)*
Canadian study(2002)	2.0(1.2~3.6)*	1.3(0.8~2.0)

Population-based cohort studyのみRelative risk(95%CI). \* $p < 0.05$

検査を示した。これらの症候と糖尿病のコントロール状況との関連は今のところ明らかでない。また壮年期から初老期の糖尿病患者にみられる認知機能低下は、日常生活に支障をきたす程度のものではないと考えられ、これまで広く注目されることはなかった。

しかし、近年の疫学的研究により、高齢者糖尿病では痴呆の合併が多いことが報告された。表3では高齢者糖尿病と、痴呆の2大原因である血管性痴呆とアルツハイマー型痴呆の合併リスクを相対危険度で示した。1996年の久山町研究にはじまり、いずれの報告でも血管性痴呆の相対危険度は2~3.5程度であり、統計学的な検定でも有意であった。またアルツハイマー型痴呆に関しても、相対危険度は1.3~2.3と高値であり、統計学的に有意とする報告が多い。なかでも、ロッテルダム研究では、インスリン使用者で痴呆の相対危険度が4.3と高いことが指摘されている<sup>5)</sup>。

これらの報告から、現在、高齢者糖尿病の認知機能障害は、痴呆症の早期症状ではないかとの視点から多くの関心を集めている。すなわち、高齢者糖尿病にみられる痴呆症(糖尿病性痴呆症 diabetic dementia)の成因、またその予防についての研究が、現在世界中で進められている<sup>6)</sup>。高齢者糖尿病の管理においては、これまでの血管合併症の進展予防のみならず、脳機能を守る視点が、今後重要であろう。

### 糖尿病患者の脳萎縮と血管病変について

糖尿病における頭蓋内変化については、種々

の検討がなされている。ここでは形態的な変化として、脳の萎縮と深部白質病変について述べたい。

#### 1. 脳萎縮について

加齢に伴う認知機能の低下では、言語性記憶・視覚性記憶の低下、注意力の低下がみられるが、言語能力は比較的よく保存される<sup>7)</sup>。海馬は記憶の形成に枢要な部位として知られているが、Morrisonらによると、加齢により神経細胞が減少すると考えられてきた海馬においても、その数はほとんど減少しないと報告している<sup>8)</sup>。すなわち、加齢に伴う記憶力の低下は、単純に神経細胞の脱落だけでは説明できないことを示している。

糖尿病における脳萎縮と認知機能の関係については、数編の臨床研究がみられる。ロッテルダム研究では、糖尿病には至らないインスリン抵抗性を有している健常者で、すでに海馬の特異的な萎縮が認められており、糖尿病患者では海馬に加えて扁桃体の萎縮も認められると報告されている。また食後の高血糖は、記憶障害および海馬の萎縮と相関すると報告されている。以上から推察すると、高インスリン血症やその他インスリン抵抗性に関連するサイトカイン(TNF- $\alpha$ ・アディポネクチンなど)が影響している可能性も検討すべき課題と考える。

#### 2. 深部白質病変について

深部白質病変とは、広義には非皮質病変を指し、狭義には皮質下の白質病変を指す。深部白質病変white matter lesion(WML)の定義としては、頭部MRI画像によりT1強調画像で低~等信号、T2強調およびFLAIR画像で高信号を呈する

領域とされている。深部白質には、皮質間や皮質-基底核などをつなぐ神経線維や神経鞘細胞、血管などが主に存在する。病理学的には、虚血による細胞浮腫や血管周囲腔の拡大などがあり、サイズによってはこれらの鑑別が難しいことがある。また、深部白質病変と区別されるものとして、傍脳室周囲領域に認められるT1低～等信号、T2高信号の病変periventricular high intensity (PVH)がある。

PVHはWMLとともに、認知機能に対する影響が報告されている。WMLについては、解剖学的に脳のどの部分の病変が、どのような認知機能の低下をきたすかについて検討したものはほとんどみられない。しかしWML全体の体積の増加と認知機能障害は相関する<sup>9)10)</sup>。またPVHについても同様に、より程度の強いPVHでは、より認知機能の障害が認められる。わが国では、長寿科学研究班により高齢糖尿病患者を対象とした初めての大規模加入試験が実施されており、そのサブグループの認知機能の検討結果においても、WMLの体積やPVHの病変の程度と認知機能障害の関連が示唆されている<sup>11)</sup>。WMLやPVHが障害する神経線維については、主に前者がshort looped U fiberを、後者がlong tract nerveを障害する。WML・PVHとも認知機能障害をきたしうるが、より後の方が認知機能に対する影響が強いように思われる。その理由として、WMLは点で神経線維を障害しているのに対して、PVHは一定の広がりをもって神経線維を障害していることや、long tract nerveがより障害されやすくまた認知機能に重要な役割を担っていることに起因するのではないかと考える。

糖尿病の重要な血管合併症として、腎症・神経症・網膜症などの細小血管障害と、脳・心臓などの大血管障害がある。糖尿病の脳においては、アテローム血栓性脳梗塞が多く、また小動脈病変であるラクナ梗塞も多い。このため糖尿病における血管性痴呆のリスクも高く、非糖尿病の2.0～3.4倍であると報告されている(表3)。

一方、脳血管障害の危険因子の多くは、アルツハイマー型痴呆の増悪因子でもあることが近年報告されている。分子学的な検討では、脳虚血によりアルツハイマー病の発症にかかわる $\beta$

アミロイド(A $\beta$ )の代謝異常が進行することが示されている。すなわち、脳血管障害はアルツハイマー病に対し相加的に働き、認知機能を低下させるものと考えられている。

## 糖尿病患者の代謝因子の変化について

糖尿病における代謝性因子に起因すると思われる認知機能障害として、図1に示すようなものが考えられる<sup>12)</sup>。ここでは糖尿病とアルツハイマー病との関連、また高血糖、低血糖による神経障害の可能性について触れたい。

### 1. 糖尿病とアルツハイマー型痴呆の成因について

前述のように糖尿病患者では非糖尿病患者に比べて、およそ1.3～2.3倍程度のアルツハイマー型痴呆の危険度を認めている(表2)。アルツハイマー病は1907年に初老期に発症した女性患者でみられた進行性痴呆の臨牀と神経病理が初めて報告された。当初は初老期に発症するものに限られていたものの、現在では老人斑や神経原線維変化などのアルツハイマー病の脳病変をもつ老年痴呆も含めアルツハイマー型痴呆と呼ばれるようになってきている。アルツハイマー病の剖検脳では、老人斑および神経原線維変化の増加がみられる。老人斑を形成する主たる成分はA $\beta$ であり、これは40～42個のアミノ酸からなるペプチドである。A $\beta$ は正常の脳でも産生されているが、A $\beta$ の除去機構が正常に作動しなくなり、病的な沈着が生じていると考えられている。これまで重合したA $\beta$ が神経細胞に沈着することにより神経細胞死をひき起こすと考えられていた。しかし最近では神経細胞死をきたす以前から神経細胞のシナプスの障害をきたし、記憶障害が生じると考えられており、この時、神経毒性を有するA $\beta$ は重合して沈着したアミロイド線維ではなく、A $\beta$ のオリゴマーであると考えられている<sup>13)</sup>。A $\beta$ オリゴマーの分解・除去にはA $\beta$ の分解酵素であるinsulin degrading enzyme (IDE)<sup>14)</sup>、またはネプリライシン<sup>15)</sup>などの作用、また脳細血管を介した排泄機構が関与する<sup>16)</sup>。IDEは本来インスリンを分解する酵素として発見され、肝臓、赤血球のほか中枢神経系にも多く発現している<sup>17)</sup>。中枢神経系ではインスリンのほか、A $\beta$ の代謝を

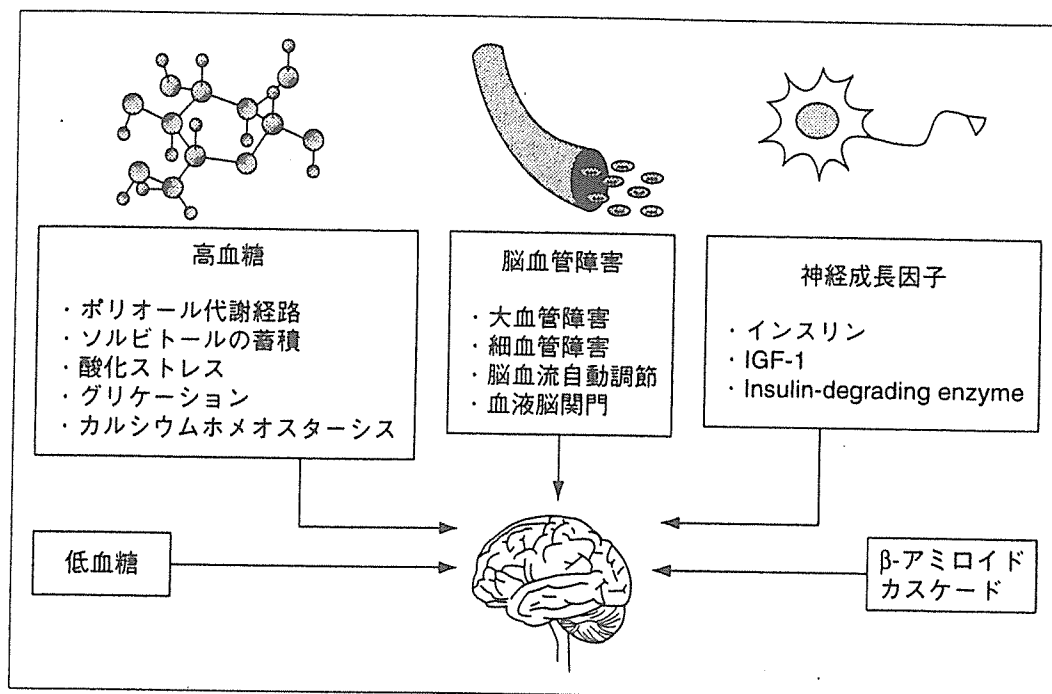


図1 糖尿病の認知機能に影響する因子 (文献<sup>12)</sup>より改変引用)

担っていると考えられる。一方、糖尿病患者において、インスリン使用者では経口血糖降下薬を使用している患者よりアルツハイマー型痴呆の合併頻度が高いという報告がある<sup>10)</sup>。これらの知見から、脳内でインスリン濃度が増加すると、IDEを競合阻害することによりβアミロイド分解が抑制され、その結果βアミロイドの蓄積が促されるのではないかという仮説が提唱されている。この仮説に基づき、現在、精力的に分子生物学的研究が進められている。

糖尿病とアルツハイマー病の合併の成因については、IDE仮説のほかにもglycogen synthase kinase (GSK-III)とタウ蛋白過剰リン酸化との側面、またadvanced glycation end products (AGE)の関与、また酸化ストレスの関与(後述)等が考えられている。

## 2. 高血糖

糖尿病の血糖コントロールが不良であると、脳も慢性的な高血糖に曝される。高血糖状態が長く続くと、脳でも非酵素的な蛋白の糖化反応が進み、その結果ポリオール代謝経路を介して酸化ストレスの原因となる脂肪の過酸化やフリーラジカルの増加がひき起こされる。これらの酸化ストレスは、脳でも神経細胞の虚血や神経細胞のアポトーシスの誘因となることが報告され

ている<sup>18)~22)</sup>。一方、アルツハイマー病脳では、非酵素的糖化蛋白に対する受容体(RAGE)が増加しているとする報告もあり<sup>23)</sup>、これが老人斑の形成を増加させると考えられる。

また高血糖を改善することにより、注意・集中力や学習能力が一部改善するという報告もみられる<sup>24)</sup>。一般に高齢者糖尿病では、低血糖の予防や慢性血管合併症の発生年数と余命との比較などから、血糖はやや高めにコントロールされることが多い。高齢者糖尿病の脳を守るという視点から、低血糖は可及的に避けるべきであるが、同時にできるだけ高血糖は是正する必要があると考えられる。しかし、どの程度の血糖コントロールが許容されるかについて、いまだエビデンスはみられない。今後、より大規模な前向き介入研究での解析が必要であろう。

## 3. 低血糖

高齢者糖尿病において、インスリンや経口血糖降下薬を用いて治療する際に、注意すべき副作用として低血糖がある。とくに高齢者糖尿病では、低血糖による動悸・冷汗などの交感神経症状をきたさない無自覚低血糖がしばしばみられ、低血糖が遷延するため認知障害の原因となる。

われわれは以前、成熟した神経細胞は、正常状態では主にグルコースをエネルギー源として



使用しているが、そのなかでも海馬、大脳基底核、大脳皮質などの神経細胞は小脳や脳幹の神経細胞に比べて低酸素、低グルコースに弱いことを示した<sup>25)</sup>。このため低血糖が遷延したり、繰り返されたりすると、海馬や辺縁系の記憶回路が障害され、記憶・注意などの脳機能障害をきたす。臨床研究では、5回以上の重症低血糖を経験すると認知機能が低下しやすいという報告<sup>26)</sup>、1回の重症低血糖でも、3日後まで注意力低下し1か月後までうつ状態が続くという報告<sup>27)</sup>、そのほかにも低血糖と認知機能障害の関係が多数報告されている<sup>28)-29)</sup>。いずれにしても低血糖は、中枢神経機能の維持に不利であり、とくに高齢者糖尿病では可及的に避けるべきである。

## 文 献

- 1) Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, et al. Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population : the Hisayama Study. *Neurology* 1995 ; 45 : 1161.
- 2) Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomized double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998 ; 352 : 1347.
- 3) Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003 ; 163 : 1069.
- 4) Strachen MW, Ewing FM, Deary IJ, et al. Is type 2 diabetes associated with an increased risk of cognitive dysfunction? A critical review of published studies. *Diabetes Care* 1997 ; 20 : 438.
- 5) Stolk RP, Breteler MM, Ott A, et al. Insulin and cognitive function in an elderly population. The Rotterdam Study. *Diabetes Care* 1997 ; 20 : 792.
- 6) 櫻井 孝. 高齢者糖尿病と認知機能障害. *Diabetes Frontier* 2002 ; 13 : 337.
- 7) 高山 豊. 痴呆の早期発見のためのスクリーニング検査に求められる条件. *老年精神医学会雑誌* 2003 ; 14 : 13.
- 8) Morrison JH, Hof IR. Life and death of neurons in aging brain. *Science* 1997 ; 278 : 412.
- 9) Ott A, Stolk RP, Hofman A, et al. Association of diabetes mellitus and dementia : the Rotterdam study. *Diabetologia* 1996 ; 39 : 1392.
- 10) Ott A, Stock RP, van Harskamp F, et al. Diabetes Mellitus and the risk of dementia. The Rotterdam Study. *Neurology* 1999 ; 53 : 1937.
- 11) 明寄太一, 櫻井 孝, 横野浩一, ほか. 高齢者糖尿病の認知機能の変化に関する前向き介入研究(会). *糖尿病* 2004 ; 47 Suppl 1 : s-171.
- 12) Willem HG, Greet JB. Cognition and synaptic plasticity in diabetes mellitus. *Trends Neurosci* 2000 ; 23 : 542.
- 13) Walsh DM, Klyubin I, Fadeeva JV, et al. Natural secreted oligomers of amyloid  $\beta$  protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation *in vivo*. *Nature* 2002 ; 416 : 535.
- 14) Kurochkin IV, Goto S. Alzheimer's  $\beta$ -amyloid peptide specifically interacts with and is degraded by insulin degrading enzyme. *FEBS Lett* 1994 ; 345 : 33.
- 15) Iwata N, Tsubuki S, Takaki Y, et al. Metabolic regulation of brain A $\beta$  by neprilysin. *Science* 2001 ; 292 : 1550.
- 16) Weller RO, Yow HY, Preston SD, et al. Cerebrovascular disease is a major factor in the failure of elimination of Abeta from the aging human brain : implications for therapy of Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci* 2002 ; 977 : 162.
- 17) Akiyama H, Yokono K, Shii K, et al. Natural regulatory mechanisms of insulin degradation by insulin degrading enzyme. *Biochem Biophys Res Commun* 1990 ; 16 : 1325.
- 18) Ceriello A, Quatraro A, Guigliano D. Diabetes mellitus and hypertension : the possible role of hyperglycemia through oxidative stress. *Diabetologia* 1993 ; 36 : 265.
- 19) Mercuri F, Quagliaro L, Ceriello A. Oxidative stress evaluation in diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2000 ; 2 : 589.
- 20) Lipinski B. Pathophysiology of oxidative stress in diabetes mellitus. *J Diabetes its Complicat* 2001 ; 15 : 203.
- 21) Opara EC. Oxidative stress, micronutrients, diabe-

- tes mellitus and its complications. *J R Soc Health* 2002 ; 122 : 28.
- 22) Sima AAF. New insights into the metabolic and molecular basis for diabetic neuropathy. *Cell Mol Life Sci* 2003 ; 60 : 2445.
- 23) Yan SD, Chen X, Fu J, et al. RAGE and amyloid- $\beta$  peptide neurotoxicity in Alzheimer's disease. *Nature* 1996 ; 382 : 685.
- 24) 荒木 厚. 高齢者糖尿病の管理のあり方. *内分泌・糖尿病科* 2003 ; 16 : 305.
- 25) Sakurai T, Yang B, Takata T, et al. Synaptic adaptation to repeated hypoglycemia depends on the utilization of monocarboxylates in guinea pig hippocampal slices. *Diabetes* 2002 ; 51 : 430.
- 26) Langan SJ, Deary IJ, Hepburn DA, et al. Cumulative cognitive impairment following recurrent severe hypoglycemia in adult patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabetologia* 1991 ; 34 : 337.
- 27) Strachan MW, Deary IJ, Ewing FM, et al. Recovery of cognitive function and mood after severe hypoglycemia in adults with insulin-treated diabetes. *Diabetes Care* 2000 ; 23 : 305.
- 28) Bale RN. Brain damage in diabetes mellitus. *Br J Psychiatry* 1973 ; 122 : 337.
- 29) Deary IJ, Crawford JR, Hepburn DA, et al. Severe hypoglycemia and intelligence in adult patients with insulin-treated diabetes. *Diabetes* 1993 ; 42 : 341.

\* \* \*

## 認知機能障害

向田善之 櫻井 孝 横野浩一

### Cognitive dysfunction and dementia associated with elderly diabetes

Yoshiyuki Kouta, Takashi Sakurai, Koichi Yokono  
Department of Internal and Geriatric Medicine,  
Kobe University Graduate School of Medicine

#### Abstract

Diabetes mellitus and cognitive decline are major public health concerns among the elderly. In diabetic subjects without dementia, certain cognitive domains are impaired, such as memory, attention, and executive/frontal lobe function (diabetic cognitive dysfunction). Recent epidemiological studies have suggested that diabetes increases the risks for vascular dementia as well as Alzheimer's disease. There are accumulating evidences that indicate biological linkage between impaired brain glucose metabolism homeostasis and cognitive decline. Diabetes may cause serious brain damages through several mechanisms and induce a variety of cognitive decline. Most critical issue to be resolved is to identify the mechanism of dementia leading from diabetic cognitive dysfunction. Once elderly diabetics had severe cognitive decline, effective treatment of diabetes were hardly obtained. Thus, diabetic cognitive decline should be considered as an important comorbidity of the elderly diabetes and long-term management of hyperglycemia is required from a view point to sustain healthy brain function. In this short review, we are summarizing the clinical features and current biological findings of diabetic cognitive decline. Also, we introduce the comprehensive treatment of demented diabetic elderly, including therapeutic strategy, nursing and care.

**Key words:** diabetes, cognitive dysfunction, dementia, hyperglycemia, brain

#### はじめに

我が国では人口の高齢化が急速に進行し、認知障害・痴呆症を有する高齢者が増加している。従来の調査によれば、老年期痴呆の有病率は軽度例を含めて約4-6%、中等度以上に限ると約2-3%とされてきた。しかし近年の我が国の調

査では7-10%の報告がみられるようになっており、人口の高齢化に伴い痴呆症の患者が増加していることが明らかになっている<sup>1)</sup>。現在約189万人の患者が罹患しているとされるが、2030年には300万人に達すると推定されている<sup>2)</sup>。痴呆の2大疾患は血管性痴呆とAlzheimer病であることには疑いの余地はないが、高齢者

表 1 耐糖能異常と認知機能障害(文献<sup>6)</sup>より改変引用)

	NGT	IGT	p value
Mini-Mental State Examination	26.6±2.3	25.9±3.0	0.012
Buschke Selective Reminding Test (long-term memory)	23.5±11.8	22.1±12.6	0.026

NGT : normal glucose tolerance, IGT : impaired glucose tolerance

表 2 2型糖尿病と痴呆の病型による相対危険度(95% CI)<sup>7)</sup>

	Alzheimer 痴呆	血管性痴呆	その他
2型糖尿病全体	1.3(0.9-1.9)	2.1(1.1-4.0)	1.1(0.4-2.9)
薬物治療なし	1.3(0.8-2.0)	1.1(0.4-3.2)	1.5(0.5-4.4)
経口糖尿病薬	1.3(0.6-2.0)	3.2(1.4-7.4)	no cases
インスリン治療	2.8(1.0-8.0)	5.4(1.2-23.8)	3.5(0.4-27.0)

では純粋な変性疾患としての Alzheimer 病より、何らかの血管障害を合併した Alzheimer 病が多くみられる。近年、血管性痴呆と Alzheimer 病の境界について多くの関心が集まっている。

一方、糖尿病も加齢とともに増加し、70歳代では男性 21.3%、女性 15.5%と高率にみられる<sup>3)</sup>。糖尿病は心臓・その他の大血管、また網膜・末梢神経・腎臓といった臓器に血管合併症を引き起こすが、近年、糖尿病は痴呆症のリスクであることが明らかとなった。すなわち、糖尿病は脳血管障害から生じる血管性痴呆のみならず、Alzheimer 病の危険因子でもあることが疫学研究から明らかとなった。‘薬剤コンプライアンスが悪い’、‘食事療法が守れない’など、これまで高齢者だから仕方がないと見逃されてきた療養上の問題点を、認知障害、痴呆症の立場から、見直すべき時が来たと思われる。

本稿では高齢者糖尿病の認知障害、痴呆症について、その概略を紹介するとともに、今後の診療、研究での問題点・対策について簡単に解説する<sup>4)</sup>。

### 1. 高齢者糖尿病と認知障害と痴呆症

痴呆症を合併していない高齢糖尿病でも、非糖尿病に比べて認知機能は低下している<sup>5)</sup>。糖尿病では、注意力・前頭葉機能、記憶の低下

など様々な脳機能の低下が報告されており、耐糖能障害の段階から認知障害があるとされる<sup>6)</sup>(表 1)。しかしこれらの認知障害の程度は比較的軽度であり、多くの症例では糖尿病の療養の支障となるほどではない。しかし一部の高齢者糖尿病では、内服管理を忘れる、インスリン自己注射に失敗が多いなどの原因となることもある。

糖尿病と痴呆症の合併については、これまで多くの疫学研究が報告されている。1996年に発表されたロッテルダム研究では、2型糖尿病患者では対照と比較して痴呆発症の相対危険度が 1.3と有意に高いという結果を認めた<sup>7)</sup>。特にインスリン治療中の高齢者糖尿病患者では痴呆が有意に多いことが関心を集めた(表 2)。国内では、久山町研究で 828 人を対象とした縦断研究が行われており、糖尿病の痴呆症に対する相対危険度は Alzheimer 型痴呆で 2.2 倍、血管性痴呆で 2.8 倍と高かった<sup>8)</sup>。これらの結果は人種差にかかわらず、糖尿病は痴呆症の危険因子であることを示唆している。

これらの疫学研究を総括すると、糖尿病では血管性痴呆の合併は有意に高値であり、相対危険度が 2.0-3.4 倍とするものが多く、Alzheimer 型痴呆に関しても相対危険度が 1.3-2.2 倍であり、有意な合併を示すものが多い。