



## 糖尿病と認知症

櫻井 孝

### 抄 録

認知症は、幾多の血管合併症を切り抜けてきた糖尿病患者が、高齢者になって向き合う最後の合併症である。高齢者糖尿病の脳機能を守るために、高血糖・低血糖の管理、高インスリン血症、脳血管病変を抑制することが重要である。糖尿病に合併する認知症では、代謝性脳症の改善により脳機能が改善する余地があり、積極的な治療介入が必要となる。中壮年期からの認知症のリスクを見据えた糖尿病の治療戦略が求められている。

Key words : アルツハイマー型認知症, 血管性認知症, 糖尿病, 認知症予防

老年精神医学雑誌 21 : 308-315, 2010

### はじめに

高齢者糖尿病では認知症の合併がなくても脳機能は軽度低下する。しかしこの認知障害は糖尿病の療養を阻害するほどではないため、長らく多くの関心を集めることはなかった。1990年代後半になって、糖尿病と認知症の関連について多くの疫学調査の結果が報告され、糖尿病は血管性認知症 (vascular dementia ; VaD) のみならず、アルツハイマー型認知症 (Alzheimer's disease ; AD) のリスクでもあることが明らかになってきた<sup>2)</sup>。今日、認知症は糖尿病の新たな合併症として大きな関心を集めている。

わが国でも高齢者糖尿病は急速に増加している。糖尿病“患者”で認知症をいかに早期発見するか、また糖尿病をどのようにコントロールすれば認知症の発症・進行を抑制できるかについてのエビデンスを積み上げていくことが今後の課題である。

そこで本稿では、糖尿病の認知障害から認知症

が発症する機序、糖尿病を合併した認知症の特徴、認知症予防のための糖尿病治療について現在の知見をまとめた。

### 1 高齢者糖尿病と認知症の疫学的関連

最近のメタアナリシスでは、糖尿病は認知症の危険因子であることが示されている (表1)<sup>2)</sup>。糖尿病は脳血管障害の危険因子であることは確立しており、VaDとの関連は理解しやすい。しかし最近の研究では、糖尿病がADの発症により密接に関連していることが明らかになってきた。多くの前向き縦断研究 (表1) で、ADの相対危険はおおむね1.5~2.0倍程度であり、有意な関連を示す報告、示さない報告が混在する。しかしこれらの研究のなかで最も信頼性が高いとされるロツテルダム研究では、ADとの有意な関連が示された<sup>11)</sup>。さらに治療法別にADの相対危険を検討したところ、インスリン使用者では相対危険が4.2倍であったという。わが国の久山町研究の報告でも、耐糖能異常、高血圧はVaDのリスクであったが、ADに対しては耐糖能異常のみが有意な危険因子

表1 糖尿病と認知症の疫学的関連

	文献	相対危険(95%CI)	血管性危険因子での補正後の相対危険
全認知症	Ott	1.9 (1.3-2.8)	
	Brayne	OR 2.6 (0.9-7.8)	
	Peila	1.5 (1.0-2.2)	1.5 (1.0-2.2)
	MacKnight	1.2 (0.9-1.7)	1.3 (0.9-1.8)
	Xu	HR 1.5 (1.1-2.1)	HR 1.5 (1.0-2.1)
	Leibson	SMR 1.6 (1.3-2.0)	
	Hassing		1.2 (0.8-1.7)
アルツハイマー型認知症	Ott	1.9 (1.2-3.1)	
	Brayne	OR 1.4 (1.1-17.0)	
	Yoshitake	2.2 (1.0-4.9)	
	Peila	1.7 (1.0-2.8)	1.8 (1.1-2.9)
	MacKnight	1.2 (0.8-1.8)	1.3 (0.8-2.0)
	Xu	HR 1.3 (0.8-1.9)	HR 1.3 (0.9-2.1)
	Leibson	SMR 1.6 (1.3-2.0)	
	Luchsinger	HR 2.4 (1.8-3.2)	HR 2.0 (1.4-2.9)
	Arvanitakis	HR 1.7 (1.1-2.5)	
	Katzman	OR 0.5 (0.1-2.3)	
	Hassing		0.8 (0.5-1.5)
血管性認知症	Ott	2.0 (0.7-5.6)	
	Yoshitake	2.8 (2.6-3.0)	
	Peila	2.2 (1.1-4.7)	2.3 (1.1-5.0)
	MacKnight	2.2 (1.3-3.6)	2.0 (1.2-3.6)
	Xu	HR 2.2 (1.1-5.0)	HR 2.6 (1.2-6.1)
	Luchsinger	HR 4.2 (2.2-8.3)	HR 3.4 (1.7-6.9)
	Hassing		2.5 (1.4-4.8)

OR：オッズ比，HR：ハザード比，SMR：標準化死亡比  
 (Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, et al: Risk of dementia in diabetes mellitus ; A systematic review. *Lancet Neurol*, 5 : 64-74, 2006 より引用改変)

であるという<sup>8)</sup>。これらの報告を総括すると、糖尿病はVaD，ADともに重要なリスクであることはほぼコンセンサスを得たと考えられる。

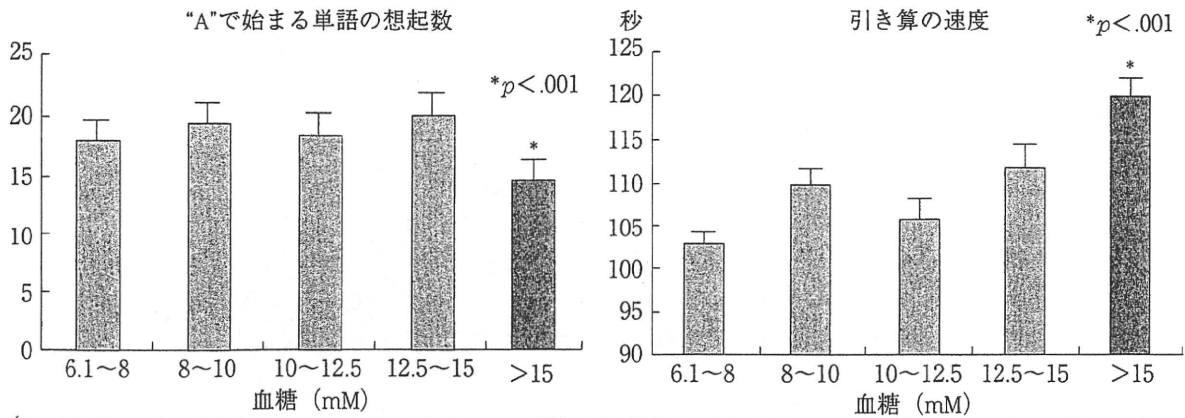
筆者らは神戸大学病院に通院する高齢者糖尿病480人を対象に認知症の有病率を調査した。その結果、認知症は13.1%（ADは10.4%）と推計された。わが国の認知症の有病率は8~10%（ADが約50%）とする報告が多いが、今回の調査で、糖尿病では約1.5~2.0倍認知症が多いと推計された。

## 2 糖尿病による認知機能障害

高齢者糖尿病では認知症がなくても、脳機能は軽度低下することが1922年にMiles<sup>10)</sup>により初め

て報告された。1997年のStrachanら<sup>16)</sup>の総説によると、記憶、注意、前頭葉機能に低下が多いとされる。実際、糖尿病では思考速度が低下し、記憶障害を訴える患者をしばしば経験する。

Sommerfieldら<sup>15)</sup>はグルコースクランプ法を用いて、同一の対象で16.5 mM (300 mg/dl) と4.5 mM (80 mg/dl) のブドウ糖濃度における認知機能の変化を報告している。高血糖では正血糖と比べて、情報処理速度、作動記憶、注意などの課題で低下がみられた。また2型糖尿病で高血糖の認知機能への影響を検討した研究では、血糖が15 mM (270 mg/dl) を超えると、語想起、引き算課題の成績が低下していた(図1)<sup>4)</sup>。すなわち、“ヒト”では高血糖による代謝性脳症は可逆性であり、



(Cox DJ, Kovatchev BP, Gonder-Frederick LA, Summers KH, et al.: Relationships between hyperglycemia and cognitive performance among adults with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 28: 71-77, 2005)

図1 2型糖尿病における血糖と認知機能

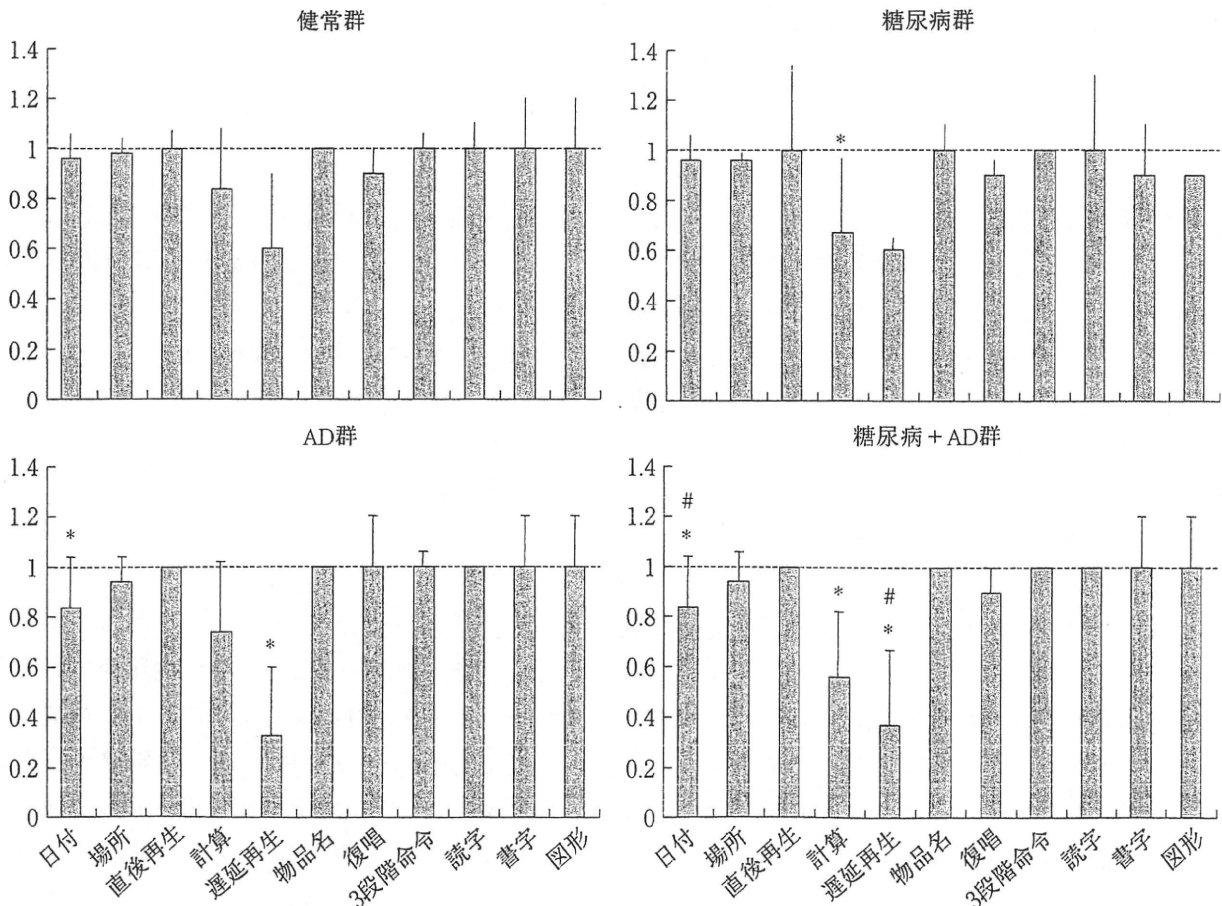
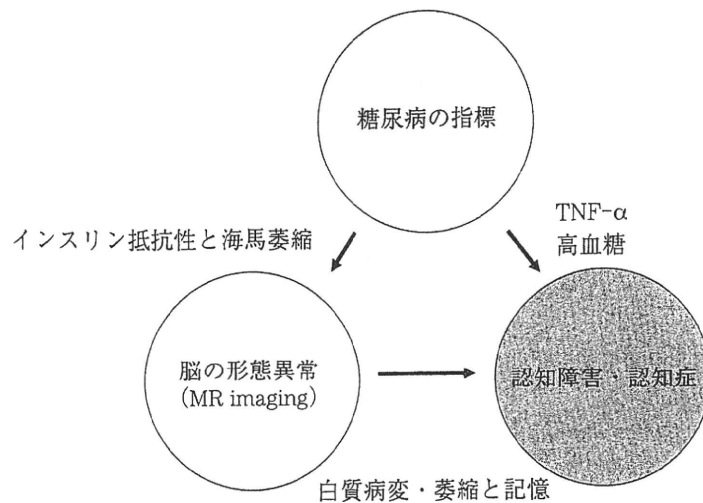


図2 MMSE 下位項目の比較

おおむね 270~300 mg/dl 程度が、認知障害の閾値であると考えられる。

筆者らは健常者群、糖尿病群、AD群、糖尿病+AD群においてミニメンタルテスト (Mini-Mental State Examination ; MMSE) の成績を比較

した (年齢、性別、教育年数は一致)<sup>14)</sup>。AD群は NINCDS-ADRDA の probable AD で MMSE 24 点以上を対象とした。その結果、糖尿病群の MMSE 総点の成績は健常群よりやや低下していた。また MMSE の下位項目を比較したところ (図 2) 、



(Akisaki T, Sakurai T, Takata T, Umegaki H, et al.: Cognitive dysfunction associates with white matter hyperintensities and subcortical atrophy on magnetic resonance imaging of the elderly diabetes mellitus Japanese elderly diabetes intervention trial (J-EDIT). *Diabetes Metab Res Rev*, 22: 376-384, 2006より引用改変)

図3 糖尿病の認知障害の発症機序

糖尿病群では計算・注意の課題の失点が目立ち、AD群では時間見当識、遅延再生の成績が有意に低値であった。糖尿病+AD群では両者の特徴を重ね合わせたプロフィールを示した。すなわち、糖尿病では主に前頭葉関連の認知能がより低下し、ADでみられる強い短期記憶障害とは異なる症候を示した。

糖尿病の認知障害の発症機序では、高血糖などの代謝性要因、脳の形態変化、認知機能の3つのカテゴリーを層別化して考える必要がある(図3)<sup>1,13)</sup>。これまでの研究により、インスリン抵抗性と海馬萎縮、高血糖と認知障害などについてエビデンスがみられる。筆者らは3つのカテゴリーを階層的に解析したところ、脳の形態異常(白質病変、中心性萎縮)と記憶障害に有意な関連が認められた<sup>1)</sup>。

### 3 糖尿病での認知症の発症機序

糖尿病に認知症の合併が多い機序として、図3に示した糖尿病による認知障害を基盤に、遺伝的な素因、脳血管障害、高血糖に伴う代謝異常、脂質異常、高インスリン血症、低血糖が関与すると

考えられる。これらの血管、代謝ストレスによりVaD、AD、あるいはその他の病型の認知症のリスクが上昇すると考えられる(図4)。とくにADでは、脳で高血糖の持続、advanced glycation end products (AGEs)や酸化ストレスの増加が、ADの神経病変を加速させることが報告されている。また高インスリン血症は、ADの発症の根幹にかかわる可能性が指摘されている。

ここでインスリン抵抗性改善薬により認知機能の改善がみられた自験例を呈示する。図5は81歳女性で、肥満、高血圧、2型糖尿病を有する、いわゆるメタボリックシンドローム型の高齢者糖尿病である(HOMA-R 5.1)<sup>9)</sup>。数年前からもの忘れがあり、NINCDS-ADRDAのprobable ADと診断された。糖尿病に対してグリメピリド、メトホルミンを投与したところ、血糖は一時改善したが再び悪化した。ADに対してドネペジル塩酸塩を投与したが、18か月後にはMMSE 19点、改訂長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R) 17点まで低下した。そこで血糖改善を目的にインスリン抵抗性改善薬であるピオグリタゾン<sup>14)</sup>を投与したところ、糖尿病コントロールはHbA1c 6.3%



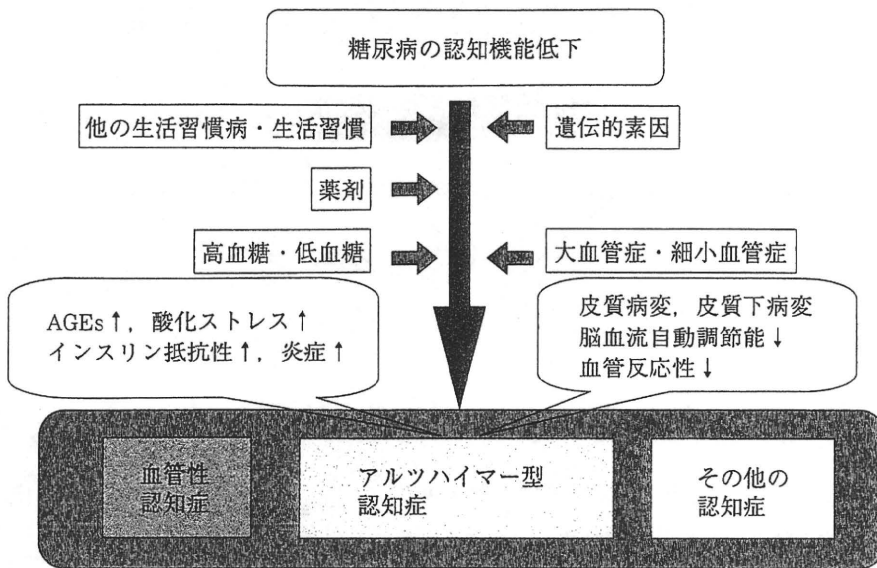


図4 糖尿病における認知症の発症機構

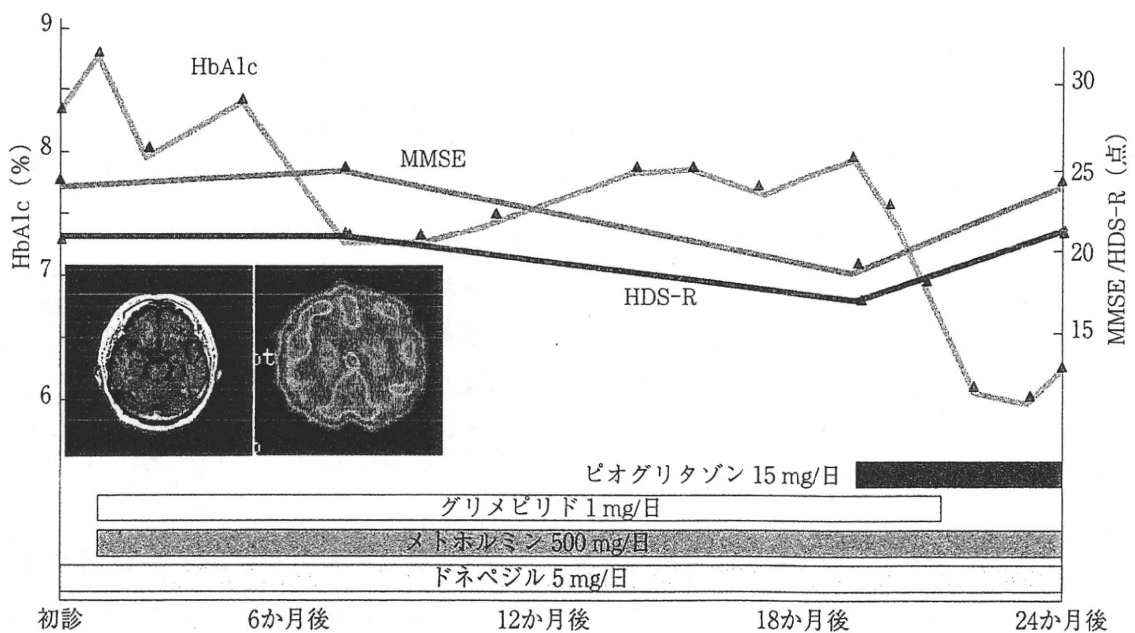


図5 インスリン抵抗性改善薬により認知機能の改善がみられた自験例 (81歳, 女性)

(HOMA-R 2.9) にまで急速に改善した。同時に脳機能の改善を示唆するエピソードが介護者から得られ、心理検査でも認知機能(見当識, 遅延再生)の改善が確認された。しかし本例では、脳機能の改善がチアゾリジンの効果か、代謝性脳症の改善によるものかについては不明である。

2例目は、79歳女性でADが合併した2型糖尿

病である(図6)。厳格なインスリン療法が行われており、HbA1cはほぼ6~7%に管理されていた。脳機能の変化をAlzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS)の成績で示したが、ADの診断後、ドネベジル塩酸塩を約1年使用していたが、その間はほとんどADASの成績に変化はなかった。そこでピオグリタゾン 15 mgを追加したところ、

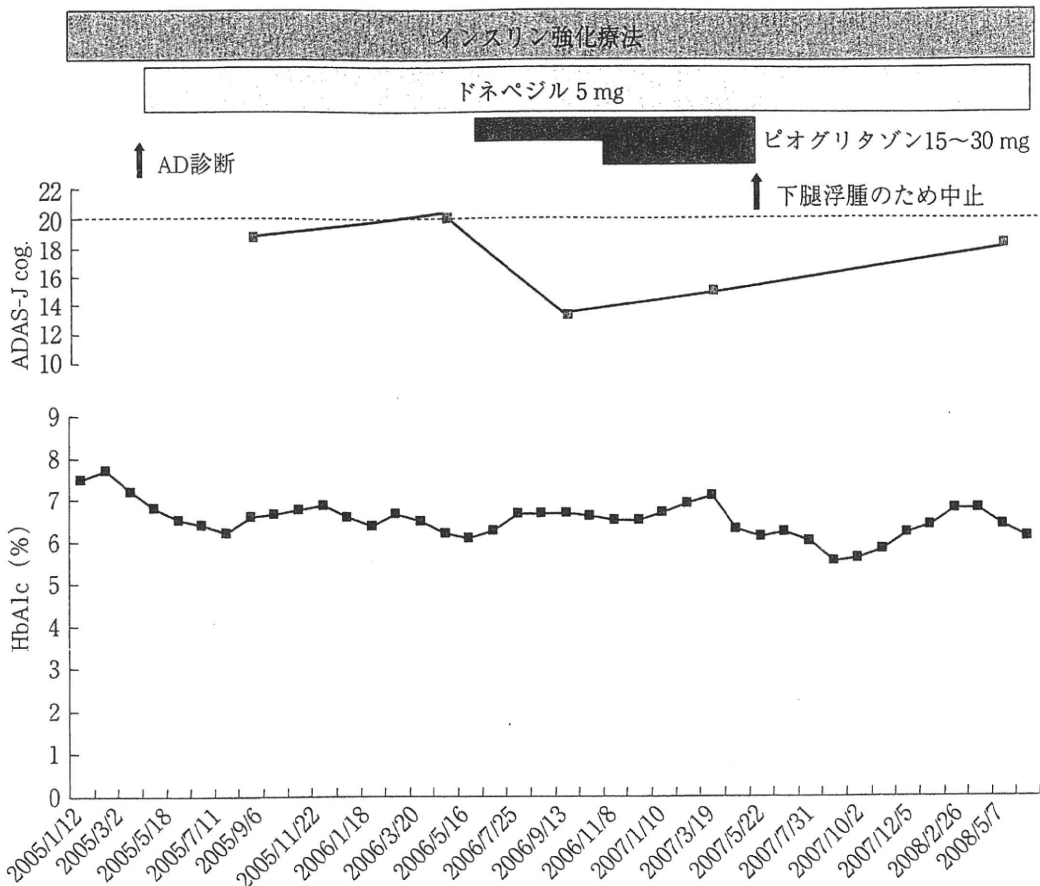


図6 インスリン抵抗性改善薬により認知機能の改善がみられた自験例 (79歳, 女性)

半年後には6点以上の改善が認められた。ピオグリタゾンを30 mgに増量したところ、下肢に強い浮腫が生じ中止した。その後ADASの成績は再び悪化した。本例では、脳機能改善にチアゾリジンが有用であったと考えられた。

高インスリン血症では、脳内でも炎症性サイトカインが増加し神経傷害を誘導する。インスリン分解酵素 (insulin degrading enzyme ; IDE) はアミロイドβタンパク (amyloid β-protein ; Aβ) をも基質とするが、高インスリン血症ではAβの分解が拮抗阻害される。一方、インスリンは血液脳関門を通過し、海馬や大脳皮質に高濃度に分布しているインスリン受容体に結合する。慢性の高インスリン血症では脳内へのインスリンの移行が抑制され、脳内インスリンは低値となる。脳でのインスリンシグナルは、記憶や学習にも重要な役割を果たしており、インスリンの作用不足は、Aβ

やタウ病変などの病理過程を促進し、ADの発症に深く関与している<sup>5,6,12)</sup>。チアゾリジン誘導体は、高インスリン血症の改善、炎症抑制などを介して神経保護的な作用を有すると考えられる。

脳内にインスリンをより多く移行させることができる点鼻インスリン製剤 (わが国では未承認) による認知機能の改善も報告されており、中枢神経でのインスリン作用の改善は、AD治療の1つのポイントとなるかもしれない。一方、インスリン抵抗性改善作用を有するピグアナイドについては、細胞レベルの実験で、逆にAβの産生を増加させるとの報告があり、今後のヒトでの解析が待たれている<sup>3)</sup>。

糖尿病と認知症との関連において、低血糖の関与は重要である。低血糖が遷延すると非可逆的な脳機能障害をきたすが、このような重症低血糖は通常まれである。2型糖尿病で、低血糖と認知症

表2 2型糖尿病における低血糖と認知症

低血糖の回数	認知症(人数)	ハザード比* (95%CI)
1回以上	250	1.44 (1.25-1.66)
1回	150	1.26 (1.10-1.49)
2回	57	1.80 (1.37-2.36)
3回以上	47	1.94 (1.42-2.64)

\*年齢, 性別, 人種, 教育, BMI, 糖尿病の罹病期間, 7年間の平均HbA1c, 糖尿病治療, インスリン治療期間, 脂質異常, 高血圧, 心血管障害, 脳卒中, 一過性脳虚血発作, 末期腎疾患で補正.

(Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP Jr, et al.: Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*, 301: 1565-1572, 2009)

発症との関連を明確に示した報告はこれまでなかった。

Whitmerら<sup>17)</sup>は16,667人の高齢者糖尿病において、1980~2002年に発生した退院記録および救急外来での診断データベースを用いて、低血糖の症例を収集した。2003年に認知症、軽度認知障害(mild cognitive impairment; MCI)でみられる記憶障害に関する訴えのない患者を2007年まで追跡観察した。認知症の発症リスクをCox比例ハザード回帰モデルで算出したところ、すべての交絡因子(年齢, 性別, 人種, 教育, BMI, 糖尿病の罹病期間, 7年間の平均HbA1c, 治療, インスリン療法, 脂質異常, 高血圧, 心血管障害, 脳卒中, 一過性脳虚血発作, 末期腎疾患)を補正しても、ハザード比は、低血糖発作1回で1.26(95%信頼区間(CI): 1.10-1.49), 発作2回で1.80(95%CI: 1.37-2.36), 3回以上で1.94(95%CI: 1.42-2.64)と有意に高値であった(表2)。2型糖尿病で重症低血糖が、認知症の発症を増加させることを初めて示した研究としてたいへん重要である。

#### 4 認知症の予防を考えた糖尿病治療

わが国における認知症, 糖尿病の増加を考えると、認知症の危険因子としての糖尿病の管理は見逃せないポイントである。現在のところ糖尿病を治療することで認知症の発症を抑制できたとする前向き介入試験はみられない。

また糖尿病にいったんADが発症した場合、その進展速度が通常のADと比して速いか遅いかについても一定の結論には至っていない。その原因として高齢者糖尿病や認知症の多様性が大きいことが考えられるが、糖尿病の治療方法も強く影響する。わが国の高齢者糖尿病ガイドラインでは、高齢者でも高血糖は正常化を図ることが望ましいとされる。それが困難なときでも、空腹時血糖140 mg/dl未満, HbA1c 7%未満にすべきとの提言がなされている<sup>7)</sup>。しかしこのガイドラインでは、高齢者の脳機能を守る視点からの検討はなされていない。最近の海外の研究では、HbA1cが1%上昇すると、MCIのリスクが1.5倍、認知症を含めたリスクが1.4倍上昇するという<sup>18)</sup>。しかし前述のように低血糖は避けるべきであり、認知症を抑制するための血糖管理の目標値についてのエビデンスが待たれる。その意味で糖尿病による代謝性脳症の閾値が約300 mg/dlであることは、一つの目標値になると考えられる。

#### まとめ

認知症は、幾多の合併症を切り抜けてきた糖尿病患者が、高齢者になって向き合う最大の合併症としてとらえられる。高齢者糖尿病の脳機能を守るために、高血糖・低血糖の管理, 高インスリン血症, 脳血管病変を抑制することが重要である。糖尿病に合併する認知症では、少なくとも代謝性脳症の改善により脳機能が改善する余地があり、積極的に治療すべきと思われる。中壮年期からの認知症のリスクを見据えた糖尿病の治療戦略が求められている。

#### 文 献

- 1) Akisaki T, Sakurai T, Takata T, Umegaki H, et al.: Cognitive dysfunction associates with white matter hyperintensities and subcortical atrophy on magnetic resonance imaging of the elderly diabetes mellitus Japanese elderly diabetes intervention trial (J-EDIT). *Diabetes Metab Res Rev*, 22: 376-384 (2006).

## □特集

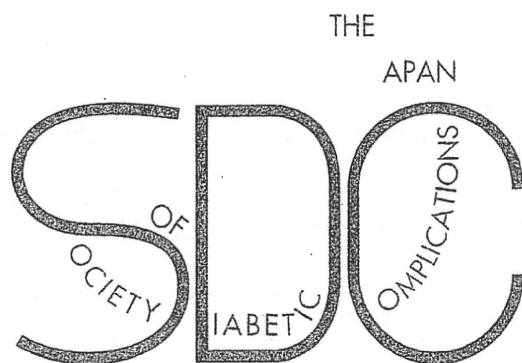
- 2) Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, et al.: Risk of dementia in diabetes mellitus ; A systematic review. *Lancet Neurol*, **5** : 64-74 (2006).
- 3) Chen Y, Zhou K, Wang R, Liu Y, et al.: Antidiabetic drug metformin (GlucophageR) increases biogenesis of Alzheimer's amyloid peptides via up-regulating BACE1 transcription. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **106** : 3907-3912 (2009).
- 4) Cox DJ, Kovatchev BP, Gonder-Frederick LA, Summers KH, et al.: Relationships between hyperglycemia and cognitive performance among adults with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care*, **28** : 71-77 (2005).
- 5) Craft S, Watson GS : Insulin and neurodegenerative disease ; Shared and specific mechanisms. *Lancet Neurol*, **3** : 169-178 (2004).
- 6) Craft S : Insulin resistance syndrome and Alzheimer's disease ; Age- and obesity-related effects on memory, amyloid, and inflammation. *Neurobiol Aging*, **26** [Suppl. 1] : 65-69 (2005).
- 7) 井藤英喜 : 高齢者の糖尿病. (科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン策定に関する委員会, 日本糖尿病学会編) 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン改訂第2版, 211-219, 南江堂, 東京 (2007).
- 8) 清原 裕 : 老年医学的観点の久山町研究. *日老医誌*, **44** : 537-545 (2007).
- 9) 松沢俊興, 櫻井 孝, 明寄太一, 芳野 弘ほか : ビオグリタゾンにより認知機能の改善が認められたアルツハイマー病を合併した高齢者糖尿病の1例. *糖尿病*, **50** : 819-823 (2007).
- 10) Miles WR : Psychologic tests applied to diabetic patients. *Arch Intern Med*, **30** : 767-777 (1922).
- 11) Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HA, et al.: Diabetes mellitus and the risk of dementia ; The Rotterdam Study. *Neurology*, **53** : 1937-1942 (1999).
- 12) Qiu WQ, Folstein MF : Insulin, insulin-degrading enzyme and amyloid-beta peptide in Alzheimer's disease ; Review and hypothesis. *Neurobiol Aging*, **27** : 190-198 (2006).
- 13) Sakurai T, Kuranaga M, Takata T, Yamasaki K, et al.: Association between diastolic blood pressure and lower hemoglobin A1C and frontal brain atrophy in elderly subjects with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc*, **54** : 1005-1007 (2006).
- 14) Sakurai T, Kuranaga M, Akisaki T, Takata T, et al.: Differential mini-mental state examination profiles of older people with diabetes mellitus with early Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*, **55** : 955-956 (2007).
- 15) Sommerfield, Deary IJ, Frier BM : Acute hyperglycemia alters mood state and impairs cognitive performance in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, **27** : 2335-2340 (2004).
- 16) Strachan MW, Deary IJ, Ewing FM, Frier BM : Is type II diabetes associated with an increased risk of cognitive dysfunction? ; A critical review of published studies. *Diabetes Care*, **20** : 438-445 (1997).
- 17) Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP Jr, et al.: Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*, **301** : 1565-1572 (2009).
- 18) Yaffe K, Blackwell T, Whitmer RA, Krueger K, et al.: Glycosylated hemoglobin level and development of mild cognitive impairment or dementia in older women. *J Nutr Health Aging*, **10**: 293-295 (2006).

# 糖尿病合併症

## DIABETIC COMPLICATIONS

Vol.24 No.1

◆◆◆  
2010



日本糖尿病合併症学会

The Japan Society of Diabetic Complications



## 高齢者糖尿病と認知症

### S2-3. 高齢者糖尿病と認知症 (各論)

櫻井 孝<sup>\*,\*\*</sup> 横野 浩一<sup>\*\*</sup>

[糖尿病合併症 24 (1) : 65~68, 2010]

#### はじめに

最近のメタアナリシスでは、糖尿病は認知症の危険因子であることが示されている<sup>1)</sup>。糖尿病は脳血管障害の危険因子であり、血管性認知症 (VaD) との関連は理解しやすい。糖尿病ではアルツハイマー型認知症 (AD) のリスクも約 2.0 倍高いという。ロッテルダム研究では、インスリン使用者では AD の相対危険が 4.2 倍であった。今日、認知症は糖尿病の新たな合併症として位置づけられている。高齢者糖尿病での認知症の発症機序、これを抑制する糖尿病の管理目標などが、今後解決すべき課題であろう。本稿では最新の知見を踏まえ、筆者らのデータを紹介する。

#### 糖尿病外来での認知症の頻度

筆者らは糖尿病外来に通院する高齢者での認知症の頻度を調査した。すなわち、神戸大学付属病院と神戸市の基幹病院の糖尿病外来に通院中の高齢者 481 名 (女性 248 名, 平均年齢 73.5 歳, 糖尿病の罹病期間 16 年, 平均 HbA1c 6.9%) を対象とした。認知症のスクリーニングの一次スクリーニングでは、「タッチパネルコンピュータを用いた物忘れ相談プログラム (日本光電<sup>®</sup>)」を用いた。短期記憶の課題 (3 点満点) で 1 つ以上間違った高齢者 (73 名) に、2 次検査を勧めた。二次検査では 23 名がもの忘れ外来を受診し、認知症が 18 名 (AD 15 名, VaD 1 名, アルコール関連 1 名, 不明 2 名) で診断された。脱落群でも同様の頻度で認知症があると仮定すると、認知症の頻度は 13.1%, AD は 10.4% と推計された。わが国の住民を対象とした疫学調査では認知症は高齢者の約 8-10% 程度と報告され、AD は約 4-5% とされる。私ども調査では AD は 10.4% であり、糖尿病患者では 2 倍程度多いことが示唆された。

#### 糖尿病での認知障害

高齢者糖尿病では認知症がなくても、脳機能は少し低下する。記憶、注意、前頭葉機能に低下が多く、糖尿病では思考速度が低下し、記憶障害を訴える患者をしばしば経験する。健常人、2 型糖尿病でも高血糖となると、可逆的に情報処理速度、作動記憶、語想起などが低下する。高血糖による代謝性脳症の閾値は、概ね 270-

\* 国立長寿医療研究センター \*\* 神戸大学大学院医学研究科 総合内科



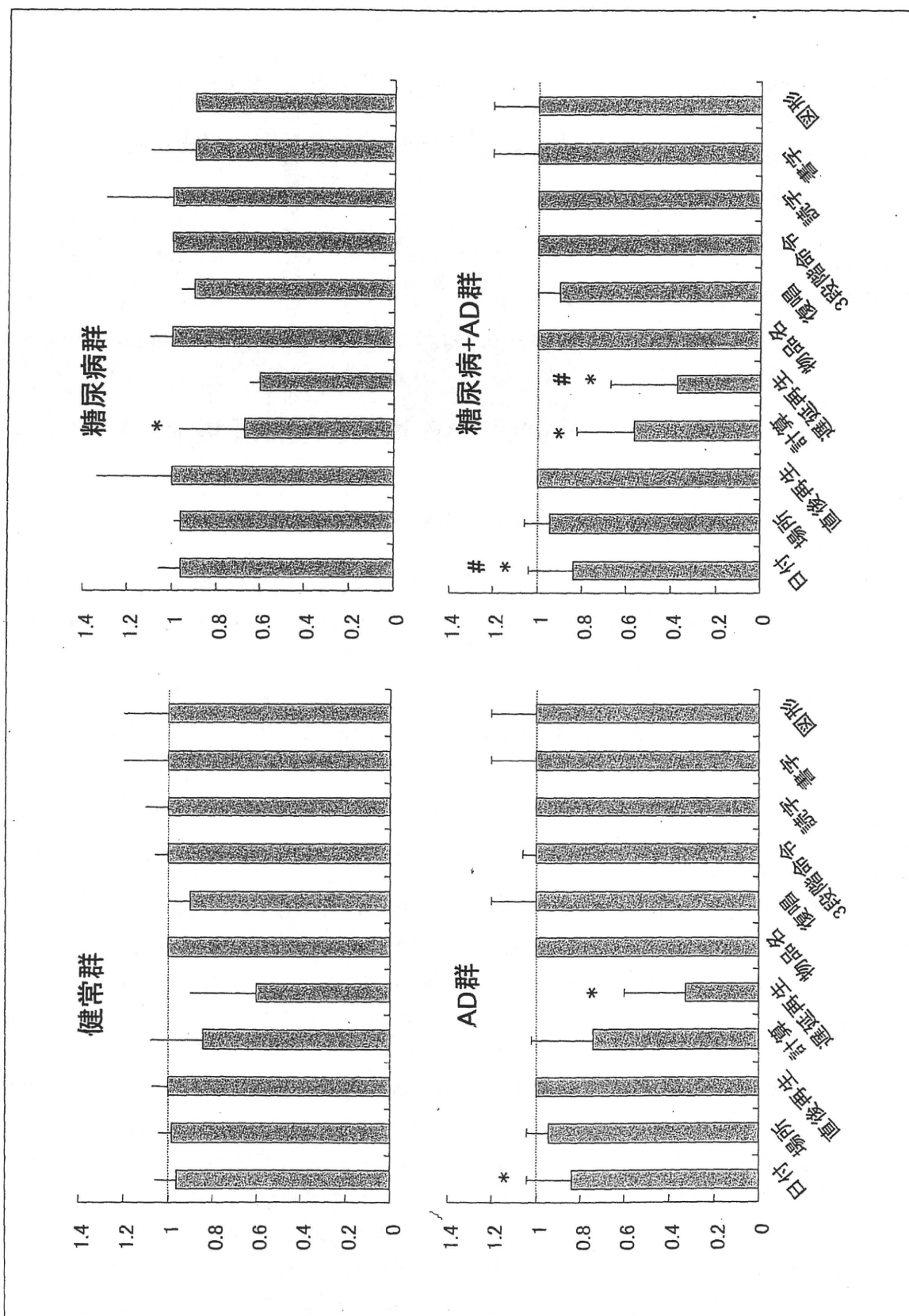


図1 MMSE 下位項目の比較

300 mg/dl 程度と考えられる<sup>2)</sup>。

筆者らは、健常者群、糖尿病群、早期 AD 群、糖尿病 + 早期 AD 群でミニメンタルテスト (MMSE) の成績を比較したところ、糖尿病群の MMSE の総点の成績は健常群よりやや低下していた。MMSE の下位項目では、糖尿病群では計算・注意の課題の失点が目立ち、早期 AD 群では時間見当識、遅延再生の成績が有意に低値であった。糖尿病 + 早期 AD 群では両者の特

徴を重ね合わせたプロフィールを示した (図 1)。つまり糖尿病では前頭葉関連の認知能がより低下し、AD では強い短期記憶障害がより見られ、両者は異なる症候を示す。著者らはこの MMSE の下位項目の特徴を利用し、早期 AD のスクリーニング指標を提唱している<sup>3)</sup>。

糖尿病の認知障害の機序には、高血糖などの代謝性要因、脳の萎縮、血管病変などの形態変化が階層的に働くものと考えられる。インスリン抵抗性の海馬萎縮、白質病変と記憶障害、高血糖と注意障害などにエビデンスがみられる<sup>2)</sup>。



### 糖尿病での認知症の発症機序

糖尿病に認知症の合併が多い機序として、遺伝的な素因に加えて、脳血管障害、高血糖に伴う代謝異常、脂質異常、高インスリン血症、低血糖の関与が考えられる。これらの血管、代謝障害により VaD, AD, あるいはその他の病型の認知症のリスクが上昇すると考えられる (図 2)。特に AD では、脳で高血糖の持続、advanced glycation end products や酸化ストレスの増加が、AD の神経病変を加速させることが報告されている。また高インスリン血症は、AD の発症の根幹に関わる可能性が指摘されている。

高インスリン血症では、脳内でも炎症性サイトカインが増加し神経傷害を誘導する。インスリン分解酵素はアミロイドβタンパク (Aβ) をも基質とするが、高インスリン血症では Aβ の分解が拮抗阻害される。一方、インスリンは血液脳関門を通過し、海馬や大脳皮質に分布しているインスリン受容体に結合する。慢性の高インスリン血症では脳内へのインスリンの移行が抑制され、脳内インスリンは低値となる。脳でのインスリンシグナルは、記憶や学習にも重要な役割をはたしており、インスリンの作用不足は、Aβ やタウ病変などの病理過程を促進し、AD の発症に深く関与している。チアゾリジン誘導体は、高インスリン血症の改善、炎症抑制などを介して神経保護的な作用を有することが報告されている<sup>2)</sup>。脳内にインスリンをより多く移行させることができる点鼻インスリン製剤 (わが国では未承認) による認知機能の改善も報告されており、中枢神経でのインスリン作用の改善は、AD 治療の 1 つのポイントとなるかも知れない。

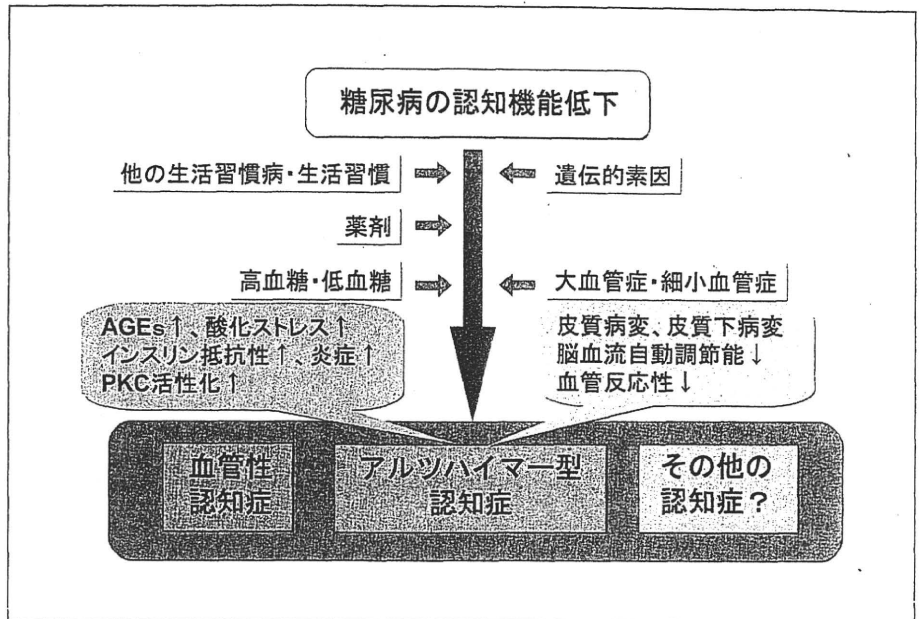


図 2 糖尿病における認知症の発症機構

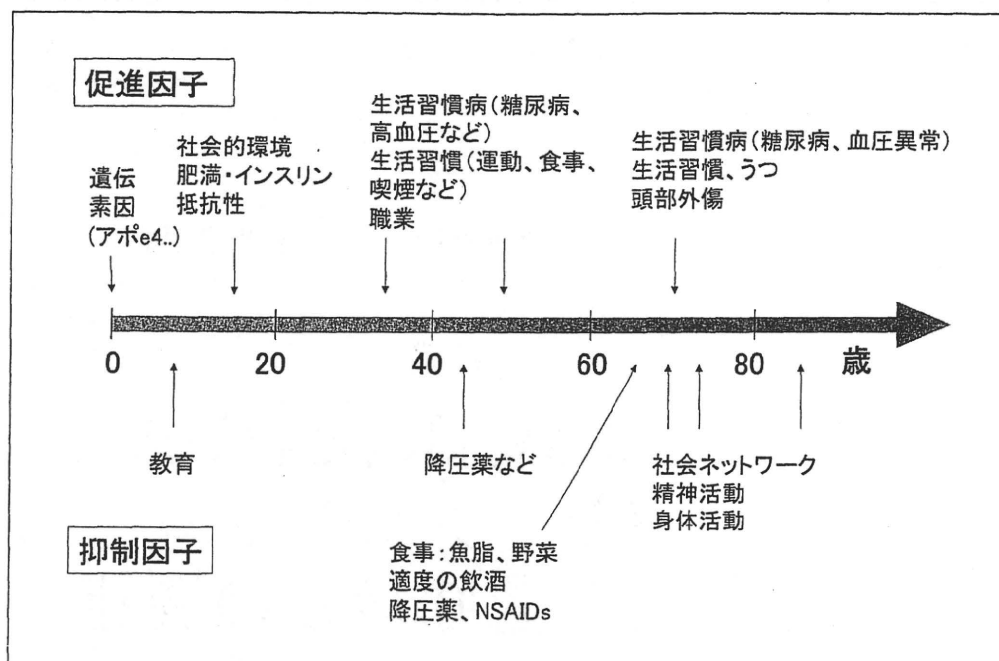


図3 アルツハイマー病はいつから始まったか？

認知症のリスクとして、2型糖尿病での低血糖と認知症との関連を明確に示した報告はこれまでなかった。Whitmerらは重症低血糖発作が1回以上あると認知症の相対危険は1.26倍、発作2回以上では約2倍に上昇することを報告した<sup>4)</sup>。重症低血糖が、認知症の発症を増加させることを初めて示した研究としてたいへん重要である。



### 認知症を予防するための高齢者糖尿病の管理

ところでADはいつから始まるのであろうか？多くのADは70歳以降に発症するが、脳内の神経病理学的変化は数十年前から進行しているという(図3)。AD発症リスクとして遺伝の関与は60-70%程度とされており、残りの30-40%は環境要因に依存しており、認知症予防が可能であることを示している。認知症の危険因子として生活習慣・生活習慣病は見逃せない。なかでも糖尿病のインパクトは大きい。わが国の高齢者糖尿病ガイドラインでは、高齢者でも高血糖は正常化をはかることが望ましいとされる。海外の報告では、HbA1cが1%上昇すると、軽度認知障害(MCI)と認知症を含めたリスクが1.4倍上昇するという<sup>5)</sup>。しかし前述のように低血糖は避けるべきであり、糖尿病をどのように管理すれば、認知症の発症が抑制できるかについてのエビデンスが待たれている。

### 文 献

- 1) Biessels G *et al.*: Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol*, 5: 64~74 (2006)
- 2) 櫻井 孝: 糖尿病と認知症 老年精神医学雑誌 21: 308~315 (2010)
- 3) Sakurai T *et al.*: Differential profiles of mini-mental state examination of diabetic elderly with early Alzheimer disease. *J Am Geriatr Soc*. 55: 955~956 (2007)
- 4) Whitmer R, *et al.*: Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 301: 1565~1572 (2009)
- 5) Yaffe K, *et al.*: Glycosylated hemoglobin level and development of mild cognitive impairment or dementia in older women. *J Nutr Health Aging*. 10: 293~295 (2006)

特集：認知症の予防と進行抑制—生活習慣を中心に—

各論

1. 生活習慣病と認知症  
2) メタボリックシンドローム・  
糖尿病と認知症との関連

櫻井 孝

## 高齢者のメタボリックシンドローム

MetS は、内臓肥満を基盤として、耐糖能障害、高血圧、脂質異常、肥満などの複合合併した病態を表し、包括したものと理解される。つまり MetS は偶然にリスクが集まったものではなく、上流に共通の発症基盤をもつ、1つの疾患単位としてとらえられる<sup>2)</sup>。

世界の多くの機関より MetS の診断基準が提唱されている。WHO の診断基準では、インスリン抵抗性を上流因子としてとらえ、IGT、IFG、2 型糖尿病またはインスリン感受性の低下が必須項目とされている。米国コレステロール教育プログラム成人治療委員会 (NCEP-ATP III) の診断基準では、各リスクファクターに重みづけがないことが特徴で、ウエスト周囲径、トリグリセリド、HDL コレステロール、血圧、空腹時血糖値という臨床指標から、3 項目以上を満たすことにより診断される。米国心臓協会/国立心肺血液研究所 (AHA/NHLBI) からの診断基準は、基本的に NCEP-ATP III の診断基準の考え方を踏襲したもので、ウエスト周囲径、空腹時血糖値が主な変更点である。国際糖尿病連盟 (IDF) および日本内科学会から提唱された新たな診断基準では内臓肥満が必須項目となっている。つまり WHO、NCEP-ATP III、AHA/NHLBI の診断基準では、腹部肥満を伴わない MetS が含まれるのに対し、IDF や日本内科学会の診断基準は肥満を伴う者に限られている。このため、MetS の診断基準によりその臨床的意義が異なる可能性も指摘されている<sup>3)</sup>。MetS の頻度は人種や用いる診断基準により異なるが、人種を問わず加齢により増加する。

## 高齢者のインスリン抵抗性の機序

高齢者では末梢血中のインスリン値は正常～高値を示すにもかかわらず、血糖値が高いことが多い。グルコースクランプ法を用いた検討で、加齢によりインスリン感受性の低下が観察される<sup>4)</sup>。高齢者のインスリン抵抗性の原因として、

血管内皮障害による局所への血流供給の低下、肝・筋・脂肪細胞などインスリン標的細胞での糖利用障害、および糖利用障害を引き起こす物質の存在が重要である。加齢とともに骨格筋量は減少し、脂肪組織が増加する。筋肉量の減少が起こると糖の消費が減少し、また内臓脂肪の増加により脂肪細胞から種々のアディポサイトカイン分泌が亢進し、インスリン抵抗性が増大する。

インスリンは受容体に結合すると、内在するチロシinkinase が活性化され、インスリン受容体基質 (IRS) などの基質をリン酸化し、インスリンシグナルを下流に伝える。栄養を摂取するとインスリンが分泌されるが、相対的に過剰であると、肝臓や脂肪細胞では糖から脂肪酸、中性脂肪が合成され、脂肪細胞に蓄積される。過剰な脂肪細胞から産生されたアディポサイトカインである腫瘍壊死因子 (TNF- $\alpha$ ) や遊離脂肪酸 (FFA) は、肝臓に運ばれ脂質異常症を引き起こす。TNF- $\alpha$  は IRS-1 の不活化を起こし、インスリン作用を抑制する<sup>5)</sup>。テストステロンは IL-6 の産生を抑制するが<sup>6)</sup>、加齢により男性ホルモンが減少するとインスリン抵抗性を増加させる一因ともなる。脂肪細胞が増加すると、レプチンに対する抵抗性やアディポネクチンの分泌低下がさらに病態に拍車をかける。骨格筋では、脂肪細胞による TNF- $\alpha$  や FFA などの放出によって骨格筋内のインスリンシグナリングが抑制され、グルコース輸送体 (GLUT4) の細胞膜へトランスポレーションが障害される。また最近 Petersen らは、加齢に伴うミトコンドリア機能がインスリン抵抗性に関与することを報告している<sup>7)</sup>。

## 肥満と認知症

肥満は認知症のリスクであるとする疫学研究がみられるが、一定の結論には至っていない。高齢者では BMI が肥満を適正に反映する指標でないこと、BMI 低値は体重減少、虚弱などのマーカーでもあり、これらの老年症候群により認知能が影響されるなどの問題がある<sup>8,9)</sup>。

表1 MetS と認知症の疫学的関連(文献20より改変引用)

	デザイン	N	認知症/ 認知機能低下	アルツハイマー型 認知症 RR(95% CI)	血管性認知症 RR(95% CI)
Kalmijin et al(2000) Honolulu-Asia Aging Study	Prospective, cohort	8,006	N/A	1.0(0.94~1.05)	1.11(1.05~1.18)
Yaffe et al(2004)	Prospective, observational	2,632	1.20(1.02~1.41)	N/A	N/A
Vanhanen et al(2006) The Kuopio Study	Population-based	959	N/A	2.71(1.44~5.10)	N/A
Razay et al(2007)	Case-control	50 MetS and 75 control	N/A	3.2(1.2~8.4)	N/A

Gustafsonらは70歳でBMIが1.0上昇すると、アルツハイマー型認知症(AD)のリスクは36%上昇するという<sup>10)</sup>。10,276名の地域住民を27年間観察したWhitmerらの報告では<sup>11)</sup>、動脈硬化の危険因子・社会的要因を調整しても、中年期のBMI高値は認知症と関連することが示された(HR=1.74)。さらにWhitmerらは36年間の観察研究<sup>12)</sup>で、中年期に肥満(BMI>30)があると、高齢者になってADのリスクは3.1倍に、血管性認知症(VD)のリスクは約5倍に高まることを示している。一方Luchsingerらは、BMIと認知症との関連はU字カーブを描くことを報告している<sup>13)</sup>。

### メタボリックシンドロームと認知症

Kwonらは、MetSでは無症候性脳梗塞のリスクが高いことを報告している<sup>14)</sup>。無症候性脳梗塞は認知障害の原因となり、MetSの認知障害に血管性要因が関与することが示唆される(表1)。MetSと認知症との関連を調べたHonolulu-Asia Aging Studyでは<sup>15)</sup>、MetSと認知症、VDとの関連が初めて示された。2,949名の高齢者の認知機能を5年間観察した研究では、NCEP-ATPⅢ基準を満たすMetSは認知機能が低下しやすく、特にCRPとIL-6の高値な群において、認知機能の低下が強かった<sup>16)</sup>。Vanhanenらは、年齢、教育、アポE遺伝子多型、コレ

ステロールを調整しても、MetSはADと有意に関連することを示した<sup>17)</sup>。Case-control studyでもMetSとADとの関連が示され、AD群では腹囲、血糖、中性脂肪の高値、低HDLコレステロールが認められた<sup>18)</sup>。MetSは認知機能の低下/認知症のリスクであると考えられる。しかしMetSのリスクが、MetSの各項目の認知症に対するリスクの総和を超えるものであるかについてはなお不明である<sup>19)</sup>。

MetSが認知機能を低下させる機序については、血管障害、肥満や血圧高値に伴うホルモン異常、インスリン抵抗性や炎症との関連が指摘されている<sup>20)</sup>。高インスリン血症は、脳内でも炎症性サイトカインを惹起し、AD発症の根幹に関わる可能性が指摘されている<sup>16, 21)</sup>。また、肥満に伴う高レプチン血症も認知障害の原因となることが報告されている<sup>22)</sup>。

### 糖尿病と認知症

最近のメタアナリシスでは、糖尿病は認知症の危険因子であることが示されている<sup>23)</sup>。糖尿病はVDのみならず、ADの発症にもより密接に関連している。多くの前向き縦断研究(表2)で、ADの相対危険はおおむね1.5~2.0倍程度であり、有意な関連を示す報告、示さない報告が混在する。しかし、これらの研究の中で最も信頼性が高いとされるロツテルダム研究では、



表2 糖尿病での認知症のリスク(文献23より改変引用)

	文献	相対危険(95% CI)	血管性危険因子での補正後の相対危険
全認知症	Ott	1.9(1.3~2.8)	
	Brayne	OR 2.6(0.9~7.8)	
	Peila	1.5(1.0~2.2)	1.5(1.0~2.2)
	MackKnight	1.2(0.9~1.7)	1.3(0.9~1.8)
	Xu	HR 1.5(1.1~2.1)	HR 1.5(1.0~2.1)
	Leibson	SMR 1.6(1.3~2.0)	
	Hassing		1.2(0.8~1.7)
アルツハイマー型認知症	Ott	1.9(1.2~3.1)	
	Brayne	OR 1.4(1.1~17.0)	
	Yoshitake	2.2(1.0~4.9)	
	Peila	1.7(1.0~2.8)	1.8(1.1~2.9)
	MackKnight	1.2(0.8~1.8)	1.3(0.8~2.0)
	Xu	HR 1.3(0.8~1.9)	HR 1.3(0.9~2.1)
	Leibson	SMR 1.6(1.3~2.0)	
	Luchsinger	HR 2.4(1.8~3.2)	HR 2.0(1.4~2.9)
	Arvanitakis	HR 1.7(1.1~2.5)	
	Katzman	OR 0.5(0.1~2.3)	
Hassing		0.8(0.5~1.5)	
血管性認知症	Ott	2.0(0.7~5.6)	
	Yoshitake	2.8(2.6~3.0)	
	Peila	2.2(1.1~4.7)	2.3(1.1~5.0)
	MackKnight	2.2(1.3~3.6)	2.0(1.2~3.6)
	Xu	HR 2.2(1.1~5.0)	HR 2.6(1.2~6.1)
	Luchsinger	HR 4.2(2.2~8.3)	HR 3.4(1.7~6.9)
Hassing		2.5(1.4~4.8)	

ADとの有意な関連が示され<sup>24)</sup>、さらにインスリン使用者では相対危険が4.2倍であるという。わが国の久山町研究からの報告でも、耐糖能異常、高血圧はVDのリスクであったが、ADに対しては耐糖能異常のみが有意な危険因子であった<sup>25)</sup>。

糖尿病に認知症の合併が多い機序として、MetSと同様に血管障害、高インスリン血症の作用に加えて、高血糖に伴う代謝異常、脂質異常、低血糖の関与が考えられる。これらの血管、代謝ストレスによりVD、AD、あるいはそのほかの病型の認知症のリスクが上昇する可能性が想定される。特にADでは、脳で高血糖の持続、advanced glycation end products(AGE)や酸化ストレスの増加が、ADの神経病変を加速させることが報告されている。高インスリン血症では、脳内でも炎症性サイトカインが増加し神

経傷害を誘導する。インスリン分解酵素(Insulin degrading enzyme: IDE)はアミロイドβタンパク(Aβ)をも基質とするが、高インスリン血症ではAβの分解が拮抗阻害される。一方、インスリンは血液脳関門を通過し、海馬や大脳皮質に高濃度に分布しているインスリン受容体に結合する。慢性の高インスリン血症では脳内へのインスリンの移行が抑制され、脳内インスリンは低値となる。脳でのインスリンシグナルは、記憶や学習にも重要な役割を果たしており、インスリンの作用不足は、Aβやタウ病変などの病理過程を促進し、ADの発症に深く関与する<sup>21, 26, 27)</sup>。

### 認知症の予防を考えたメタボリック シンドローム・糖尿病の管理

MetS治療の原則は、肥満の改善によるイン

スリン抵抗性, アディポサイトカイン異常の是正による危険因子の改善にある. このため運動療法と食事療法が主体となる. 目標は腹部肥満の正常化であり, 明らかな高血圧・糖尿病・脂質代謝異常を有する場合には, 当然それぞれに対して薬剤を使用して危険因子の管理を図ると同時に, インスリン抵抗性の改善を考慮し, さらに生活習慣改善を併用することが基本となる. 高齢者においても, 運動療法は若年者と同等のインスリン感受性を得られることが期待できる<sup>28)</sup>.

糖尿病の管理については, どのような治療が認知症の発症を抑制できるか, また糖尿病にいったんADが発症した場合でも, どのような血糖管理がその進展を抑制できるかについてエビデンスはいまだみられない. わが国の高齢者糖尿病ガイドラインでは, 高齢者でも高血糖は正常化を図ることが望ましいとされる. 最近の海外の研究では, HbA<sub>1c</sub>が1%上昇すると, 軽度認知障害(MCI)のリスクが, 1.5倍, 認知症を含めたリスクが1.4倍上昇するという<sup>29)</sup>. しかし一方, 低血糖は可及的に避けるべきであり, 認知症を抑制するための血糖管理の目標値についてのエビデンスが待たれている.

## 文 献

- 厚生労働省健康局総務課生活習慣病対策室(平成16年国民健康・栄養調査). <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/05/h0508-1.html>
- メタボリックシンドローム診断基準検討委員会:メタボリックシンドロームの定義と診断基準. 日内会誌 94:188-213, 2005.
- Sakurai T et al: Age-associated increase in abdominal obesity and insulin resistance, and usefulness of AHA/NHLBI definition of metabolic syndrome for predicting cardiovascular disease in Japanese elderly with type 2 diabetes mellitus. *Gerontology* 56:141-149, 2010.
- Fink RI et al: Mechanisms of insulin resistance in aging. *J Clin Invest* 71:1523-1535, 1983.
- Liu LS et al: Tumor necrosis factor- $\alpha$  acutely inhibits insulin signaling in human adipocytes: implication of the p80 tumor necrosis factor receptor. *Diabetes* 47:515-522, 1998.
- Lambert CP et al: Effects of testosterone replacement and/or resistance training on interleukin-6, tumor necrosis factor alpha, and leptin in elderly men ingesting megestrol acetate: a randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 58:165-170, 2003.
- Petersen KF et al: Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science* 300:1140-1142, 2003.
- Gustafson D: Adiposity indices and dementia. *Lancet Neurol* 5:713-720, 2006.
- Gorospe EC et al: The risk of dementia with increased body mass index. *Age Ageing* 36:23-29, 2007.
- Gustafson D et al: An 18-year follow-up of overweight and risk of Alzheimer disease. *Arch Intern Med* 163:1524-1528, 2003.
- Whitmer RA et al: Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology* 64:277-281, 2005.
- Whitmer RA: The epidemiology of adiposity and dementia. *Curr Alzheimer Res* 4:117-122, 2007.
- Luchsinger JA et al: Measures of adiposity and dementia risk in elderly persons. *Arch Neurol* 64:392-398, 2007.
- Kwon HM et al: Metabolic syndrome as an independent risk factor of silent brain infarction in healthy people. *Stroke* 37:466-470, 2006.
- Kalmijn S et al: Metabolic cardiovascular syndrome and risk of dementia in Japanese-American elderly men. The Honolulu-Asia aging study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20:2255-2260, 2000.
- Yaffe K et al: The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. *JAMA* 292:2237-2242, 2004.
- Vanhanen M et al: Association of metabolic syndrome with Alzheimer disease: a population-based study. *Neurology* 67:843-847, 2006.
- Razay G et al: The metabolic syndrome and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 64:93-96, 2007.
- Yaffe K: Metabolic syndrome and cognitive disorders: is the sum greater than its parts? *Alzheimer Dis Assoc Disord* 21:167-171, 2007.
- Milionis HJ et al: Metabolic syndrome and Alzheimer's disease: a link to a vascular hypothesis? *CNS Spectr* 13:606-613, 2008.
- Craft S: Insulin resistance syndrome and Alzheimer's disease: age- and obesity-related effects on memory, amyloid, and inflammation. *Neurobiol Aging* 26(Suppl 1):65-69, 2005.

- 22) Li XL et al : Impairment of long-term potentiation and spatial memory in leptin receptor-deficient rodents. *Neuroscience* 113 : 607-615, 2002.
- 23) Biessels GJ et al : Risk of dementia in diabetes mellitus : a systematic review. *Lancet Neurol* 5 : 64-74, 2006.
- 24) Ott A et al : Diabetes mellitus and the risk of dementia : The Rotterdam Study. *Neurology* 53 : 1937-1942, 1999.
- 25) 清原 裕 : 老年医学的観点の久山町研究. *日老医誌* 44 : 537-545, 2007.
- 26) Craft S and Watson GS : Insulin and neurodegenerative disease : shared and specific mechanisms. *Lancet Neurol* 3 : 169-178, 2004.
- 27) Qiu WQ and Folstein MF : Insulin, insulin-degrading enzyme and amyloid-beta peptide in Alzheimer's disease : review and hypothesis. *Neurobiol Aging* 27 : 190-198, 2006.
- 28) Rimbert V et al : Muscle fat oxidative capacity is not impaired by age but by physical inactivity : association with insulin sensitivity. *FASEB J* 18 : 737-739, 2004.
- 29) Yaffe K et al : Glycosylated hemoglobin level and development of mild cognitive impairment or dementia in older women. *J Nutr Health Aging* 10 : 293-295, 2006.

---

(執筆者連絡先) 櫻井 孝 〒474-8511 愛知県大府市森岡町源吾 35 国立長寿医療研究センターもの忘れセンター・代謝機能診療科

# 老年精神 医学雑誌

Japanese Journal of Geriatric Psychiatry

2011/Vol.22

アルツハイマー型認知症の  
諸問題を再考する

増刊号-I



株式会社  プランニング