

7. van Harten B, de Leeuw FE, Weinstein HC, Scheltens P, Biessels GJ. Brain imaging in patients with diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* (2006) 29: 2539-48.
8. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol.* (1987) 149: 351-6.
9. Akisaki T, Sakurai T, Takata T, Umegaki H, Araki A, Mizuno S, Tanaka S, Ohashi Y, Iguchi A, Yokono K, Ito H. 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.* (2006) 22: 376-84.
10. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, Schernthaner G, Pirags V, Kupfer S, Dormandy J; PROactive Investigators. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke.* (2007) 38: 865-73.

図1 ラクナ梗塞の発症機序

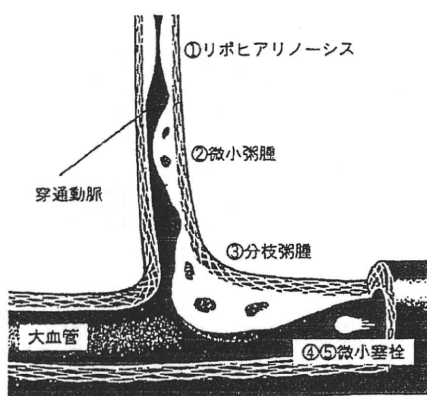
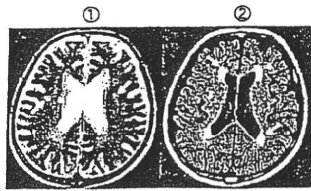


表1 糖尿病とラクナ梗塞との関連

	Imaging measure	No. of studies	Control (n)	Diabetic (n)	OR (95% CI)
General cohorts	MRI	3	5,281	708	1.3 (1.1-1.6)
Vascular cohorts	CT	5	1,349	338	2.3 (1.8-3.0)
	MRI	7	4,389	888	2.1 (1.8-2.5)
	Total (CT + MRI)	12	5,738	1,226	2.2 (1.9-2.5)
Outpatient cohorts	MRI	4	3,934	291	1.4 (1.1-1.8)

(van Harten, 2006 Diabetes Care)

図2 大脳白質病変(WMLs)のMRI所見



①Deep white matter hyperintensity (DWMH)      ②Periventricular hyperintensity (PVH)

MRI所見	T1強調	T2強調	Flair	病理
ラクナ梗塞	低信号	高信号	低信号	梗塞
WMLs	等信号	高信号		脱髄、虚血 グリオーシス...

表2 糖尿病とWMLsとの関連

Diagnostic measure	Non-diabetic studies (n)	Diabetic (n)	OR (95% CI)
Vascular cohorts	CT 5	2,129	604 1.1 (0.9-1.4)
Outpatient cohorts	MRI: PVH 2	1,024	86 1.9 (0.9-3.6)
	MRI: DWML 2	1,024	86 1.7 (0.9-3.5)
	MRI: any WML 2	1,071	245 1.7 (1.1-2.4)

図3 PROactive-脳卒中の再発

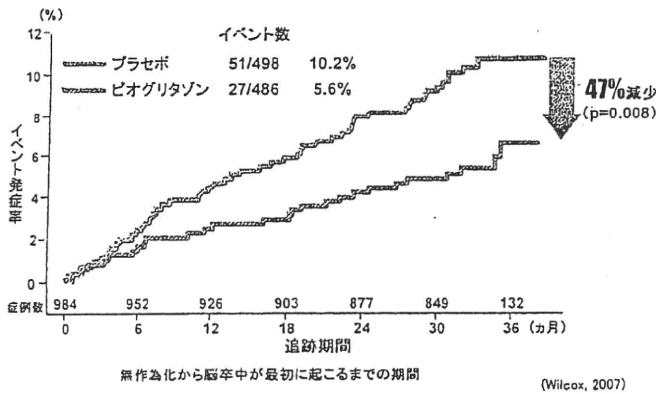
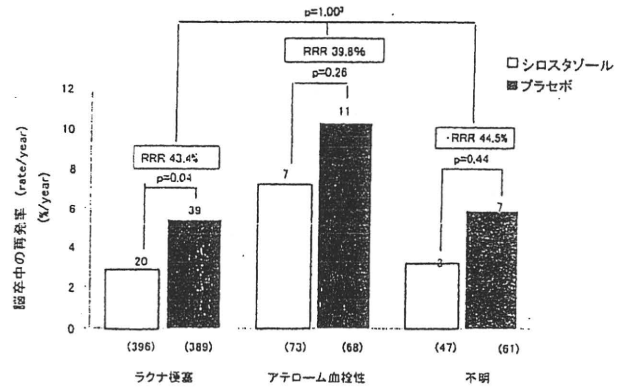


図4 病型別の脳梗塞の再発抑制 Cilostazol Stroke Prevention Study



# 1 型糖尿病の経過中に食道アカラシアを合併した 多腺性自己免疫症候群の一例

小林 寛和    安田 尚史    河野 泰博  
明壽 太一    森山 啓明    原 賢太  
櫻井 孝      永田 正男    横野 浩一

糖尿病 第53巻 第12号 別刷

(2010年12月30日発行)

## 1 型糖尿病の経過中に食道アカラシアを合併した 多腺性自己免疫症候群の一例

小林 寛和    安田 尚史    河野 泰博  
明寄 太一    森山 啓明    原 賢太  
櫻井 孝    永田 正男    横野 浩一

要約：症例は72歳男性。53歳時より尋常性白斑を認め、55歳時に1型糖尿病と診断され、以後通院加療中であった。68歳時より胸部不快感があり、胸部CTにて食道拡張を認めたため、精査加療目的にて入院となった。血液検査にてHbA1c 8.9%（以下HbA1cはJDS値で表記（糖尿病53：450-467, 2010））、抗GAD抗体8679.3U/mlと高抗体価、FT3、FT4、TSHは正常範囲内であったが、抗Tg抗体陽性、抗TPO抗体陽性であり、1型糖尿病、自己免疫性甲状腺疾患、尋常性白斑の合併を認めることより多腺性自己免疫症候群30型と診断した。また、上部消化管内視鏡検査および食道内圧モニタリングにて食道アカラシアと診断した。本症例のように多腺性自己免疫症候群を呈した抗GAD抗体強陽性1型糖尿病に食道アカラシアを合併した報告は稀である。最近、食道アカラシアに抗GAD抗体陽性率が高いとの報告がなされており、食道アカラシア発症に自己免疫機序の関与も示唆される点でも興味深かった。

Key words：1型糖尿病，食道アカラシア，多腺性自己免疫症候群，抗GAD抗体  
〔糖尿病53(12)：829～833, 2010〕

### 緒言

1型糖尿病や自己免疫性甲状腺疾患など種々の自己免疫疾患が合併することは以前から知られており、多腺性自己免疫症候群（APS）と呼ばれている。APS合併1型糖尿病例では緩徐進行型が多く、抗GAD抗体、ICAは異常高値かつ持続陽性になり、IA-2抗体に関しては陽性率が低いとされる。われわれは、急性発症で、ICA陽性、抗GAD抗体は高値かつ持続陽性、IA-2抗体軽度陽性の1型糖尿病に他の自己免疫疾患の合併を認めたAPS症例に、さらに食道アカラシアを合併した一例を経験した。食道アカラシアの病態は、食道の平滑筋と下部食道括約筋（LES）を支配している迷走神経の分枝が、Auerbach神経叢を形成し、神経伝達物質を介してLESの弛緩収縮をコントロールしている経路のいずれかの障害、特に神経叢の変性によるとこ

ろが大きいと考えられている。しかし、その病因は未だ特定されておらず、病態へのT細胞系の細胞性免疫異常の関与の可能性も考えられていたが、最近になって1型糖尿病の自己抗体である抗GAD抗体と食道アカラシアの関連の報告がなされた。本症例でも抗GAD抗体の異常高値が認められることから、抗GAD抗体強陽性が病因に関連している可能性が考えられたため報告する。

### 症例

症例：72歳 男性

主訴：胸部不快感

現病歴：1990年に尋常性白斑と診断された。1991年に全身倦怠感があり、高血糖、インスリン分泌低下などにより1型糖尿病と診断され、即時強化インスリン療法開始となり、以後継続加療中であった。2004

神戸大学医学部附属病院老年内科（現 総合内科）（〒650-0017 兵庫県神戸市中央区楠町7-5-1）

連絡先：安田尚史（〒650-0017 兵庫県神戸市中央区楠町7-5-1 神戸大学医学部附属病院老年内科（現 総合内科））

受付日：2010年3月30日／採択日：2010年9月12日

Table 1 入院時検査所見

[尿検査]		AST (GOT)	17 IU/l
蛋白	(-)	ALT (GPT)	10 IU/l
糖	(-)	γ-GTP	18 IU/l
ケトン体	(-)	ALP	237 IU/l
[血球]		LDH	173 IU/l
WBC	4800 /μl	Na	139 mEq/l
好中球	65.0 %	K	4.6 mEq/l
好塩基球	1.0 %	Cl	105 mEq/l
単球	4.0 %	Ca	8.5 mg/dl
リンパ球	30.0 %	P	3.6 mg/dl
RBC	410 万 /μl	BUN	18 mg/dl
Hb	11.6 g/dl	Cre	0.81 mg/dl
Ht	35.7 %	TP	7.1 g/dl
血小板数	22.9 万 /μl	Alb	3.7 g/dl
[血液生化学]		A/G 比	1.09
血沈 60 分	56 mm/h	Amy	80 IU/l
CRP	2.44 mg/dl	T-Bil	0.5 mg/dl
PTINR	0.93 INR	LDL-C	136 mg/dl
APTT	28.2 秒	HDL-C	73 mg/dl
		TG	82 mg/dl
		Glu (随時)	241 mg/dl
		HbA1c	8.9 %

Table 2 入院時検査所見

[糖尿病関連]		[APS 関連]	
尿中アルブミン	2.0 mg/day	TSH	2.327 μU/ml
24 時間 CPR (尿)	1.46 μg	遊離 T3	2.5 pg/ml
CPR	< 0.03 ng/ml	遊離 T4	0.86 ng/dl
負荷後 CPR	< 0.2 ng/ml	抗 TPO 抗体 (RIA)	177 U/ml
ICA	(+)	サイログロブリン抗体 (RIA)	1.8 U/ml
抗 GAD 抗体	8679.3 U/ml	サイログロブリン	1.9 ng/ml
IA-2 抗体	2.4 U/ml	ACTH	49.5 pg/ml
		コルチゾール	14.9 μg/dl
HLA :	DRB1 0901/0901	抗副腎皮質抗体	(-)
	DQB1 0303/0303	抗胃壁抗体	(-)
		抗 H.Pylori 抗体	(+)

年より食事時に胸がつかえる感じがあり、その後次第に症状増悪を示した。2009 年胸部 CT 施行したところ食道拡張を認めたため、同年 3 月精査加療目的に入院となった。

既往歴：てんかん(-), COPD(発症時期不詳), 2008 年 糖尿病網膜症 (レーザー治療), 胃潰瘍

家族歴：特記すべきことなし

生活歴：喫煙：2008 年未まで 20 本/日×50 年 飲酒：2001 年以降機会飲酒 アレルギー：薬(-), 食事(-)

身体所見：身長 158.8cm, 体重 57.3kg, BMI 22.7kg/m<sup>2</sup> 血圧 128/90mmHg, 脈拍 103 回/分, 体温 36.8℃,

SpO<sub>2</sub> 98% (room air), 意識清明, 全身に平坦な白斑 (神経走行に一致しない, 対称性なし, 熱感なし, 落屑なし, 全身皮膚面積の 50% 以上), 眼瞼結膜：貧血なし, 眼球結膜：黄染なし 甲状腺：腫大なし, 表在リンパ節触知せず, 呼吸音：両側下肺野 fine crackle 聴取, 心音：洞調律, 雑音聴取せず, 腹部所見に異常なし, 肝脾腫なし, 四肢浮腫なし, 振動覚：下肢で著明低下, 位置覚：下肢で軽度低下, 温痛覚：正常, アキレス腱反射消失, 起立性低血圧は認めず, 筋硬直なし, 筋痙攣なし, 指鼻試験, 指耳試験, 回内回外試験, 踵膝試験, 継ぎ足歩行, 片足立ちはすべて正常, ロンベルグ徴候は陰性。

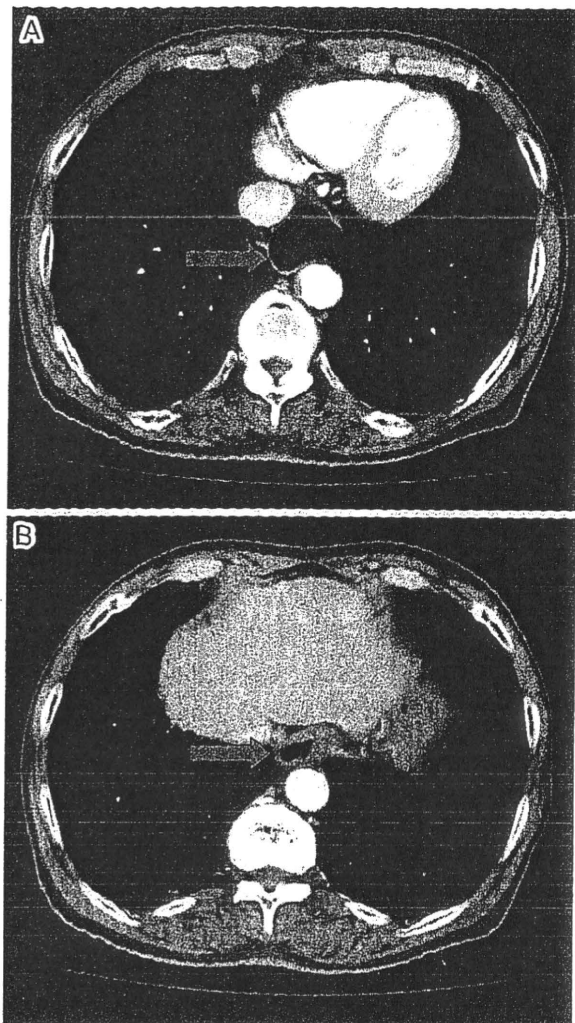


Fig. 1 胸部CT像  
A: 食道拡張部位 B: 食道狭窄部位直上

入院時検査成績 (Table 1, 2): 尿検査ではケトン体は陰性で、血液検査では Glu(随時)241mg/dl, HbA1c 8.9% (JDS 値)であった。蓄尿にて微量アルブミン尿認めず。血中 CPR はグルカゴン負荷 6 分後でも <0.2 ng/ml であった。ICA 陽性、抗 GAD 抗体は 8679.3U/ml と著明な上昇を示し、IA-2 抗体も陽性であった。HLA 解析では DRB1 0901-DQB1 0303/DRB1 0901-DQB1 0303 (ホモ接合体) と疾患感受性遺伝子を有していた。甲状腺ホルモンの異常は認めなかったが、抗 TPO 抗体陽性、抗 Tg 抗体陽性を示した。また ACTH 49.5pg/ml と軽度上昇認めたが、抗副腎皮質抗体は陰性で Addison 病は否定的であった。抗 H.Pylori 抗体陽性であるが抗胃壁抗体は陰性で、悪性貧血も否定的であった。脳波検査では異常を認めず、MRI・MRA においても陳旧性ラクナ梗塞を認めるのみであった。胸部 CT (Fig. 1) では胸部食道上部から下部にかけて著明な食道の拡張を認めた。食道透視像 (Fig. 2) では下部食道括約部に一致した狭窄および食道全長にわたる著明

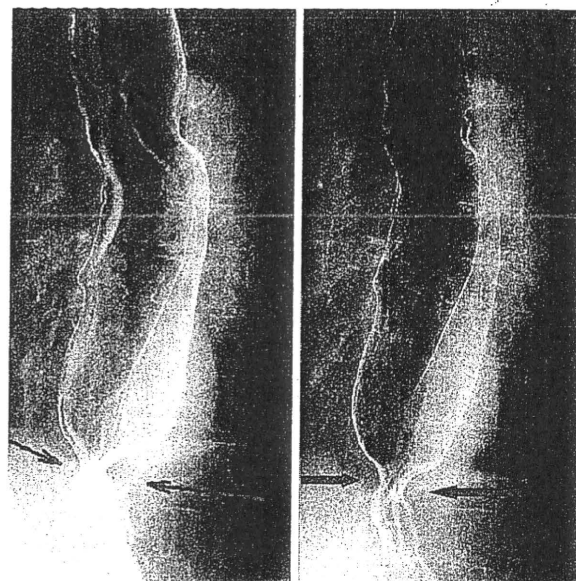


Fig. 2 食道透視像

な拡張を認め食道アカラシアに矛盾しない所見であった。しかし、食道内には食物残渣や造影剤の停滞などの通過障害は認めず。内視鏡検査では、食道内腔拡張、吻門部の巻き付き認め、めくれ込みは認めず。下部の狭窄部直上よりの生検では、悪性所見認めず。食道内圧モニタリングでは LES 圧は上昇し、同期した波以外蠕動はほとんど認めず、有効蠕動は 0.5% であり、食道アカラシアの所見に矛盾しなかった。以上より、グレード II 紡錘型の食道アカラシアと診断した。

本症例は、1型糖尿病を有する多腺性自己免疫症候群 (APS) であり、また画像検査および食道内圧モニタリングにて、食道アカラシアの合併を認めた。治療は1型糖尿病に対しては、強化インスリン療法を継続し、食道アカラシアに対しては診断後硝酸薬 (ニトロール) 内服開始したが、嚥下障害症状、胸部不快感改善していたため一旦内服中止とし経過をみたところ症状増悪を認めなかったため、投薬なしに食事指導のみで経過観察することとした。また、自己免疫性甲状腺疾患においては、症状および甲状腺ホルモンの低下が無いこと、尋常性白斑においては症状が見られないことから、それぞれの疾患に対しては経過観察を行うこととなった。

## 考 察

多腺性自己免疫症候群 (APS) の病型分類を Table 3<sup>1)</sup> に示した。本症例では1型糖尿病、自己免疫性甲状腺疾患、尋常性白斑が存在し、副腎皮質に関しては機能の軽度低下は認めたものの、抗副腎皮質抗体は陰性であるため、2型に必須である Addison 病は否定的であり、白斑症および臓器特異性自己免疫疾患を有する

Table 3 多腺性自己免疫症候群 (APS) の病型分類

APS	1 型	2 型	3 型	4 型
主要構成疾患	カンジダ症 副甲状腺機能低下症 Addison 病	Addison 病 1A 型糖尿病 自己免疫性甲状腺疾患	自己免疫性甲状腺疾患 3A 型 1A 型糖尿病 3B 型 悪性貧血 3C 型 白斑症・脱毛症・ 臓器特異性自己免疫疾患	Addison 病
付随疾患	1A 型糖尿病 性腺機能低下症 悪性貧血 吸収不良症候群 脱毛症 白斑症	性腺機能低下症 特発性血小板減少性紫斑病 重症筋無力症 パーキンソン病 白斑症 脱毛症 関節炎	吸収不良症候群 性腺機能低下症 重症筋無力症 サルコイドーシス シェーグレン症候群 関節リウマチ	性腺機能低下症 吸収不良症候群 自己免疫性下垂体炎 自己免疫性肝炎 悪性貧血 重症筋無力症 白斑症 脱毛症 萎縮性胃炎

(文献 1 より一部改変)

3C 型と診断した。

1 型糖尿病に合併するその他の自己免疫疾患の割合として川崎ら<sup>2)</sup>は、バセドウ病 58%、橋本病 38% であり、自己免疫性甲状腺疾患の割合が高く、1 型糖尿病を合併する APS のタイプは殆どが 3 型であったと報告している。また 1 型糖尿病を合併した APS3 型の特徴として、①劇症 1 型糖尿病や急性発症型は少なく、2 型糖尿病の発症様式を示す緩徐進行型が多い<sup>2,3)</sup>、②男性：女性 = 1 : 2.2 と女性に多い<sup>2)</sup>、③ 1 型糖尿病単独例に比べ、抗 GAD 抗体、ICA は異常高値かつ持続陽性になり、IA-2 抗体に関しては陽性率が低い(陽性率 30%) などの報告がある<sup>2,4)</sup>。

本症例は男性であり、発症時高血糖でケトーシスを示し、即時強化インスリン治療開始している。また HLA 解析では、DRB1 0901-DQB1 0303/DRB1 0901-DQB1 0303 (ホモ接合体)で、急性発症型 1 型糖尿病の疾患感受性遺伝子を有していることより<sup>5)</sup>、急性発症型 1 型糖尿病であると考えられる。ただし、現在のところ APS3 型に相関を示す HLA には種々の報告があり、一定の見解は得られていない<sup>2)</sup>。

一方、現在までの 1 型糖尿病の罹病歴は 18 年であるが抗 GAD 抗体は強陽性、ICA 陽性で、IA-2 抗体は弱陽性にとどまっており、APS3 型である 1 型糖尿病の報告に矛盾しないものとなっている。抗 GAD 抗体については、APS 症例や緩徐進行型 1 型糖尿病におけるものと、急性発症型 1 型糖尿病における抗体とは異なるエピトープを認識する違いが報告されている<sup>6)</sup>。抗 GAD 抗体関連の筋・神経疾患として、stiff person (leg)syndrome<sup>7)</sup>、側頭葉てんかん<sup>8)</sup>、小脳運動失調<sup>9)</sup>、自律神経失調<sup>10)</sup>などが報告されているが、本症例にお

いては症状、理学所見、脳波、MRI などにおいてこれらの疾患は否定的である。また、食道アカラシアの病態は、食道の平滑筋と下部食道括約筋 (LES) を支配している迷走神経の分枝が、Auerbach 神経叢を形成し、神経伝達物質を介して LES の弛緩収縮をコントロールしている経路のいずれかの障害、特に神経叢の変性によるところが大きいと考えられているが、何故起こるのかは未だ究明されておらず、これまで APS との関連のある自己免疫疾患としては報告されていない。しかし、病因として、①免疫異常、②ウイルス説、③遺伝素因、④消化管ホルモン関連などが考えられており、食道アカラシアと免疫異常の関連については組織学的検討により、全例に組織に炎症細胞の浸潤を認めたとの報告がある<sup>11)</sup>。同報告では、食道アカラシアの早期に食道切除術を行った例と終末期に食道切除術を行った組織それぞれに CD3、CD20 による免疫染色を行っている。その結果、前者の組織では CD3 は 9 例全例において 50% 以上陽性、CD20 は逆に全例で 25% 未満であった。また、後者の組織では、CD3 は 13 例中 7 例において 50% 以上陽性、CD20 は 13 例中 3 例が 50% 以上陽性であった。このことから、食道アカラシアでは T 細胞系の炎症細胞が浸潤しており、少なくとも早期の段階では細胞性免疫の機序の関与が示唆される。一方、食道アカラシアと自己抗体の関連については、最近 Robert E Kraichely ら<sup>12)</sup>により報告されており、これによると 1 型糖尿病の自己抗原で GABA 系神経の終末に分泌される酵素である GAD のうち GAD65 に対する抗体が、自己抗体の陽性率を対照者と比較すると約 10 倍の陽性率を認めている。このことから、食道アカラシアでは以前より T 細胞系の細胞性免疫異常

に伴う発症機構が考えられていたものの、自己抗体、特に1型糖尿病の自己抗体である抗GAD抗体による液性免疫の関与も示唆される。本症例でも、1型糖尿病の罹病歴が長くインスリン分泌が枯渇するほど残存膵β細胞が少ないことが予測されるにもかかわらず抗GAD抗体強陽性が持続していることより、抗GAD抗体の食道アカラシアの病態への関与を否定することはできない。今後の展望として、ラット ileum, colon 組織の神経細胞、神経叢と反応する血清中の抗体が抗GAD抗体であることが証明できれば、上記を強く支持することとなるであろう。また、HLA解析においては、DQA1 0103-DQB1 0603のヘテロダイマーが最も良く見られたとの報告があり<sup>13)</sup>、これをもつ患者は筋・神経における自己抗体の発現があるとされている。この遺伝子が食道アカラシアの病態を進展させる要因となる可能性は示唆されるが、しかしながら全ての食道アカラシアの患者にこの遺伝子が見られるわけではなく、本症例においても認めてはいない。

以上より、現時点では食道アカラシアの病因は特定されてはいないものの、体液性免疫、細胞性免疫を含めた免疫異常が病態に関与していることが示唆され、本症例の抗GAD抗体強陽性にも関連している可能性が考えられた。

このように本症例では、自己免疫性甲状腺疾患、尋常性白斑を呈し抗GAD抗体陽性の1型糖尿病を合併する多腺性自己免疫症候群(APS)3C型の患者に食道アカラシアを認め、抗GAD抗体による発症機序も示唆されている点で大変興味深い症例である。

本論文の要旨は第46回日本糖尿病学会近畿地方会(2009年11月)で報告した。

## 文 献

- 1) Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R (2002) Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev* 23: 327-364
- 2) 川崎英二(2008)多腺性自己免疫症候群ってなに? *ブラクティス* 25: 11-13
- 3) 小川典子, 田中順子, 山根雄幸, 垣羽寿昭, 西木正照, 山口 徹, 杉本利嗣(2006)緩徐進行1型糖尿病に慢性甲状腺炎, 悪性貧血, 特発性血小板減少性紫斑病を合併した多腺性自己免疫症候群III型の1例. *糖尿病* 49: 723-729
- 4) Kawasaki E, Takino H, Yano M, Uotani S, Matsumoto K, Takao Y, Yamaguchi Y, Akazawa S, Nagataki S (1994) Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with IDDM and autoimmune thyroid disease. *Diabetes* 43: 80-86
- 5) Kawabata Y, Ikegami H, Awata T, Imagawa A, Maruyama T, Kawasaki E, Tanaka S, Shimada A, Osawa H, Kobayashi T, Hanafusa T, Tokunaga K, Makino H, on behalf of the Committee on Type 1 Diabetes, Japan Diabetes Society (2009) Differential association of HLA with three subtypes of type 1 diabetes: fulminant, slowly progressive and acute-onset. *Diabetologia*. Oct 8 (Epub ahead of print)
- 6) Wagner R, McNally JM, Bonifacio E, Genovese S, Foulis A, McGill M, Christie MR, Betterle C, Bosi E, Bottazzo GF (1994) Lack of immunohistological changes in the islets of nondiabetic, autoimmune, polyendocrine patients with beta-selective GAD-specific islet cell antibodies. *Diabetes* 43: 851-856
- 7) Solimena M, Folli F, Denis-Donini S, Comi GC, Pozza G, De Camilli P, Vicari AM (1988) Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in a patient with stiff-man syndrome, epilepsy, and type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 318: 1012-1020
- 8) Peltola J, Kulmala P, Isojarvi J, Saiz A, Latvala K, Palmio J, Savola K, Knip M, Keranen T, Graus F (2000) Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with therapy resistant epilepsy. *Neurology* 55: 46-50
- 9) Abele M, Weller M, Mescheriakov S, Burk K, Dichgans J, Klockgether T (1999) Cerebellar ataxia with glutamic acid decarboxylase antibodies. *Neurology* 52: 857-859
- 10) 高倉玲奈, 今川彰久, 花房俊昭, 朝川秀樹, 宮川潤一郎, 和栗雅子, 松村俊子, 難波光義, 桑原正道, 松沢佑次(1995)高度な自律神経障害を合併し, GAD抗体が強陽性を示したインスリン依存型糖尿病の1症例. *ホルモンと臨床* 43(増刊号): 142-145
- 11) Clark SB, Rice TW, Tubbs RR, Richter JE, Goldblum JR (2000) The nature of the myenteric infiltrate in achalasia: an immunohistochemical analysis. *Am J Surg Pathol* 24: 1153-1158
- 12) Kraichely RE, Farrugia G, Pittcock SJ, Castell DO, Lennon VA (2010) Neural Autoantibody Profile of Primary Achalasia. *Dig Dis Sci* 55: 307-311
- 13) Latiano A, De Giorgio R, Volta U, Palmieri O, Zagaria C, Stanghellini V, Barbara G, Mangia A, Andriulli A, Corinaldesi R, Annese V (2006) HLA and enteric anti-neuronal antibodies in patients with achalasia. *Gastroenterol Motil* 18: 520-525



2011

3

MAR.

# 月刊糖尿病

Vol.3 No.3

DIABETES®

企画編集●中村二郎

特集

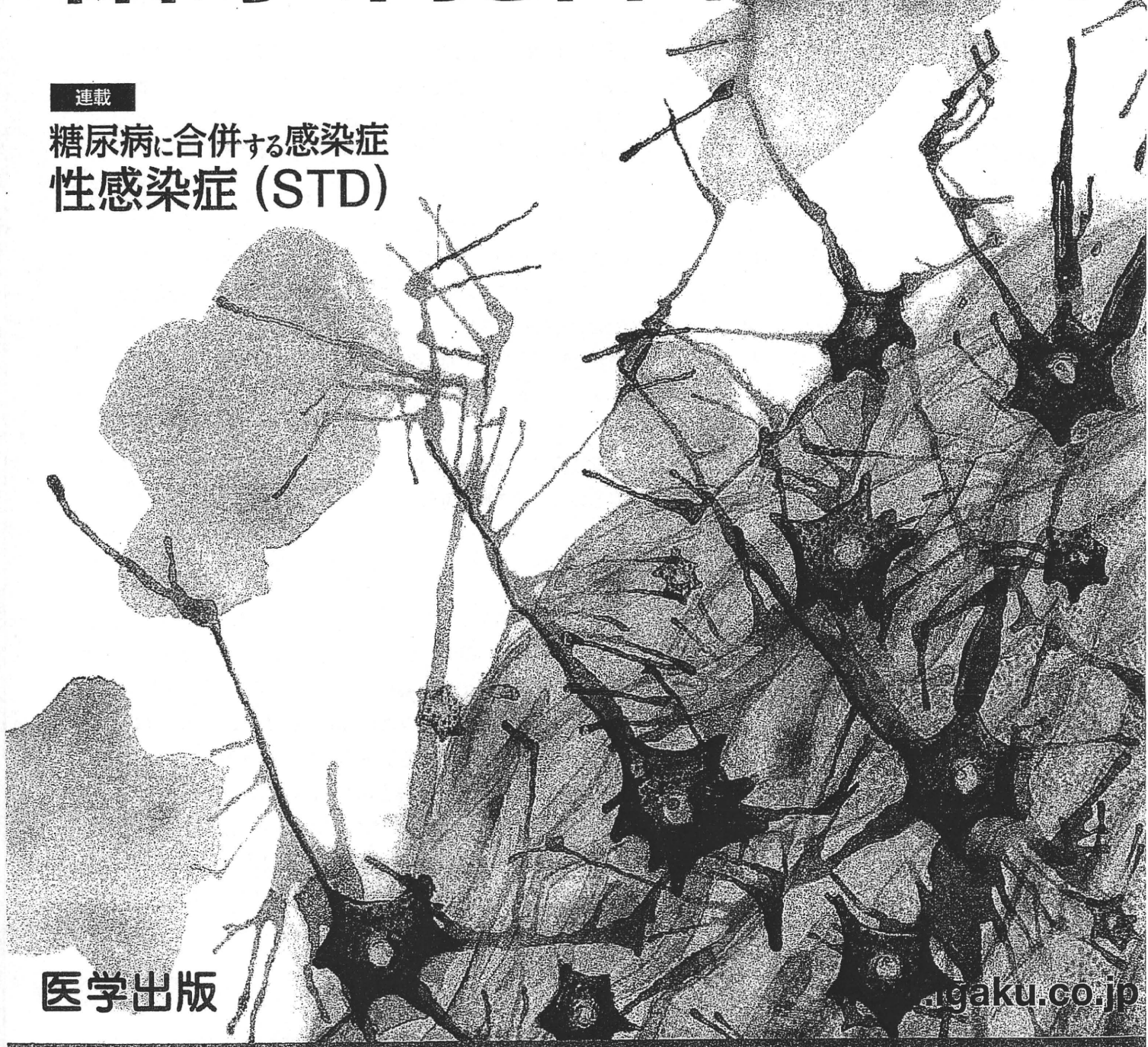
# 糖尿病と神経障害

連載

糖尿病に合併する感染症  
性感染症 (STD)

医学出版

igaku.co.jp



# 13

特集 糖尿病と神経障害

## 糖尿病と認知障害

櫻井 孝

国立長寿医療研究センター もの忘れセンター 外来部長

加齢に伴って、腎機能・心機能・循環動態などとともに代謝機能が衰えていく。これらの変化に加え、食事や運動における生活習慣の変化は栄養の過剰状態をきたし、肥満の原因となる。腹囲の増大はインスリン抵抗性を基盤として、メタボリックシンドローム、2型糖尿病の発症頻度を増加させる。1990年代後半から、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公表され、糖尿病は血管性認知症のみならず、アルツハイマー型認知症(AD)のリスクでもあることが明らかになってきた。

一方、加齢とともに認知症も増加する。日本の65歳以上人口における認知症の有病率は7～12%と報告される。2010年での総患者数は250万人、すでに300万人を超えているとの推計もある。日本では2035年まで、認知症患者は増えつづけるという。認知症をきたす疾患のなかでも、最も多いのはADであるが、2型糖尿病とADは臨床的な共通点も多い。膵β細胞と神経細胞はともにインスリン感受性を示し、ADの病態にインスリン抵抗性がかかっている。ADの根本的治療薬がまだ臨床家の手にはない現在、認知症の発症予防、進行抑制は最大の課題であろう。なかでも認知症の発症リスクとして糖尿病のインパクトは大きく、認知症のリスクを見据えた糖尿病管理のエビデンスが待たれている。

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最新の知見を踏まえ、筆者らのデータを概説する。

### 高齢者糖尿病と認知症の疫学的関連

最近のメタ解析では、糖尿病は認知症の危険因子であることが示されている(図1)<sup>1)</sup>。糖尿病は高血糖、血圧異常、脂質異常、高インスリン血症などのため脳血管障害の危険因子であることは確立しており、血管性認知症(VD)との関連は理解しやすい。

さらに、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

な関連を示す報告と、示さない報告と混在する。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ッテルダム研究では、ADとの有意な関連が示された<sup>2)</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。日本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るという<sup>3)</sup>。これらの報告を総括すると、糖尿病がVD、ADの両者において重要なリスクであることに、ほぼコンセンサスを得られたと考えられる。

表1 2型糖尿病における認知症の相対危険

	血管性認知症	アルツハイマー型認知症
久山町研究 (1995)	2.8 (2.6 ~ 3.0) *	2.2 (1.0 ~ 4.9)
Rochester study (1997)	—	2.3 (1.6 ~ 3.3) *
British study (1998)	—	1.4 (1.1 ~ 1.7) *
Rotterdam study (1999)	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)
OCTO-Twin study (2002)	2.5 (1.4 ~ 4.8) *	0.8 (0.5 ~ 1.5)
Kungsholmen project (2004)	2.6 (1.2 ~ 6.1) *	1.3 (0.9 ~ 2.1)

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

表3 急性高血糖と認知機能(文献6改変)

		4.5 mM	16.5 mM
情報処理速度	符号	70.2 ± 8.4	66.8 ± 7.8*
	トレールメイキングB	40.9 ± 7.8	43.9 ± 8.0*
記憶	即時記憶	27.2 ± 4.3	26.1 ± 4.1
	作動記憶(逆唱)	8.6 ± 1.5	7.9 ± 1.3*
	短期記憶	13.2 ± 2.1	12.3 ± 2.2
注意	visual selective attention	35.0 ± 6.7	32.2 ± 5.1*
	attention switching	4.3 ± 1.0	4.7 ± 0.9*

\*p < 0.05

表2 認知症のない高齢者糖尿病の認知機能障害～2型糖尿病の神経心理報告(19編)のまとめ(53～80歳)～(文献5改変)

	低下あり	低下なし	ND
注意-集注意力	6 (31.6%)	5 (26.3%)	8 (42.1%)
前頭葉-遂行機能	3 (15.8%)	5 (26.3%)	11 (57.9%)
視覚性記憶	5 (26.3%)	5 (26.3%)	9 (47.4%)
言語性記憶	9 (47.4%)	6 (31.6%)	4 (21.1%)
精神運動性知能	3 (15.8%)	7 (36.8%)	9 (47.4%)
MMSE	3 (15.8%)	—	16 (84.2%)

## 糖尿病による認知障害の特徴

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ことが、1922年にMilesらによって初めて報告された<sup>4)</sup>。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、長らく関心を集めることはなかった。1997年のStrachanらの総説によると、記憶、注意、前頭葉機能に低下が多いとされる(図22)<sup>5)</sup>。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。

健常人を対象として、高血糖による認知障害の閾値について調べた研究がある(図23)。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) で同じ神経心理検査を行っている<sup>6)</sup>。高血糖では正常血糖と比べて、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型糖尿病での高血糖の認知機能への影響を検討した研究では、血糖値が15 mM (270 mg/dl) を超えると、語想起、引き算課題のスピード・正答率が低下していた(図24)<sup>7)</sup>。すなわち、人では、高血糖による代謝性脳症は可逆性であり、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。

糖尿病の認知障害の発症機序については、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25)<sup>8)</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、白質病変・中心性脳萎縮と記憶障害などに有意な関連が示されている<sup>8,9)</sup>。

著者らは、糖尿病と早期ADの認知障害の特徴を検討

## 糖尿病外来での認知症の頻度

著者らは、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。神戸大学附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 [JDS値] 6.9%) を対象とした。認知症の1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)でひとつ以上間違えた高齢者(73名)に、2次検査を勧めた。2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、VD 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。日本人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。筆者らの調査では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。

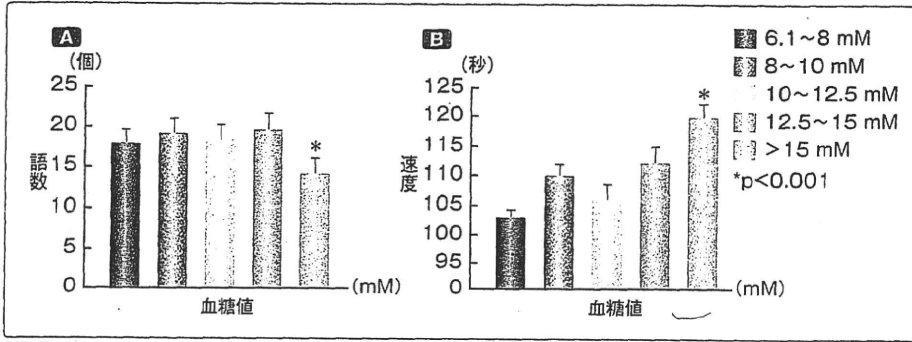


図1 2型糖尿病における血糖と認知機能(文献7)  
A: "A"で始まる単語の想起数/B: 引き算の速度(秒)

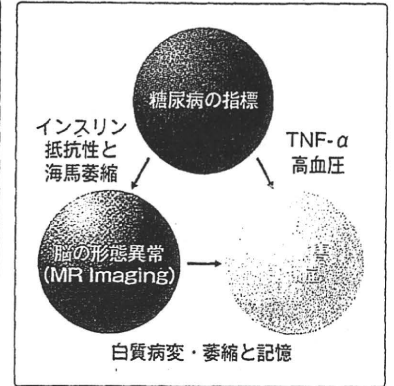


図2 糖尿病の認知障害の発症機序(文献8)

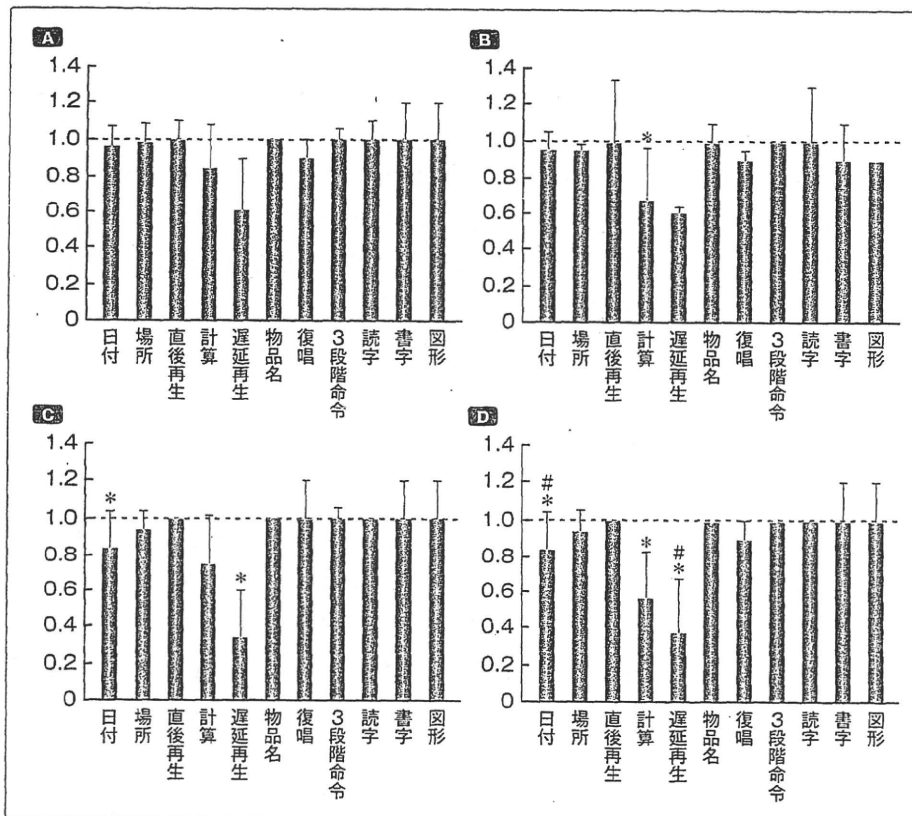


図3 MMSE下位項目の比較  
A: コントロール群/B: 糖尿病群/C: AD群/D: 糖尿病+AD群  
\*p<0.01 vs コントロール群  
#p<0.01 vs 糖尿病群

した。つまり健常者群，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(年齢，性別，教育年数は一致)<sup>10)</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の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3C)，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，両者の特徴を重ねあ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で見られる強い短期記憶障害とは異なる症候を示した。

同様の検討を長谷川式簡易知能スケール(HDS-R)で行ったところ(早期ADはHDS-R 20点以上)<sup>11)</sup>，健常者群，糖尿病群にはHDS-R総点ならびに下位項目には差がみられなかった(図4A)。早期AD群では時間見当識，遅延再生，

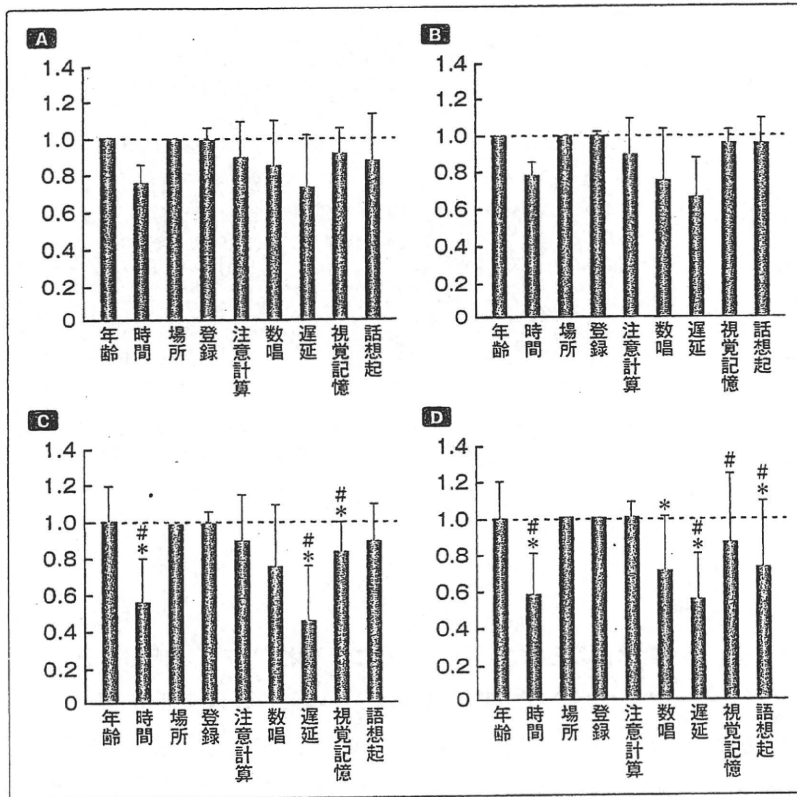


図4 HDS-R下位項目の比較  
 A: コントロール群 / B: 糖尿病群 /  
 C: AD群 / D: 糖尿病+AD群  
 \* p < 0.01 vs コントロール群  
 # p < 0.01 vs 糖尿病群

視覚性記憶に低下があり、糖尿病+早期AD群ではさらに数唱、語想起にも低下が加わるプロフィールを示した。著者らは、これらのMMSE, HDS-R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>10,11)</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、代謝ストレスによってVD, ADあるいはその他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(図5)。ADでは、脳における高血糖の持続、advanced glycation endproducts (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<sup>1)</sup>。

とくに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注目されている(図6)<sup>12)</sup>。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て神経傷害を誘導する。脳で産生されたアミロイドβタンパク(Aβ)は体循環に流出し、肝臓でインスリン分解酵素(insulin degrading enzyme; IDE)によって消化されるが、高インスリン血症では、Aβの分解が拮抗阻害を受けてAβクリアランスが低下する<sup>13)</sup>。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が、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、インスリン不足は記憶・学習効果を低下させる。また、インスリンの作用不足は、AβやタウなどのAD病理を促進させることでADの発症に深くかかわる。

細胞レベルの研究でも、Aβは神経細胞の細胞膜上のNMDA受容体、P/Qタイプカルシウムチャネル、Frizzled受容体、インスリン受容体などへ結合し、機能障害をきたす<sup>14)</sup>。Aβはインスリン受容体を細胞膜から細胞質にトランスロケーションさせ、インスリン受容体の自己リン酸化を抑制するという。ADにおける脳のインスリン感受性低下に着

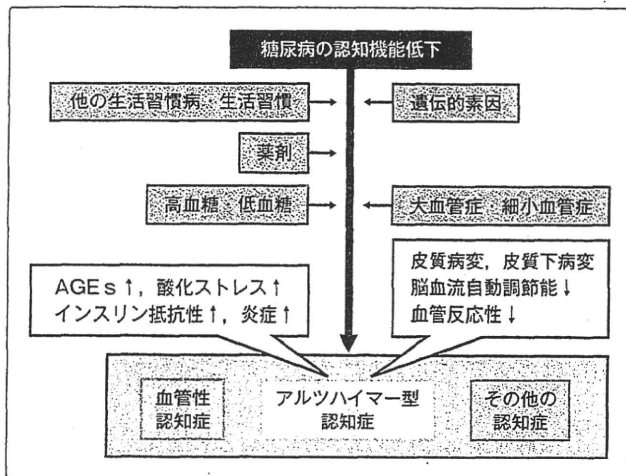


図5 糖尿病における認知症の発症機構

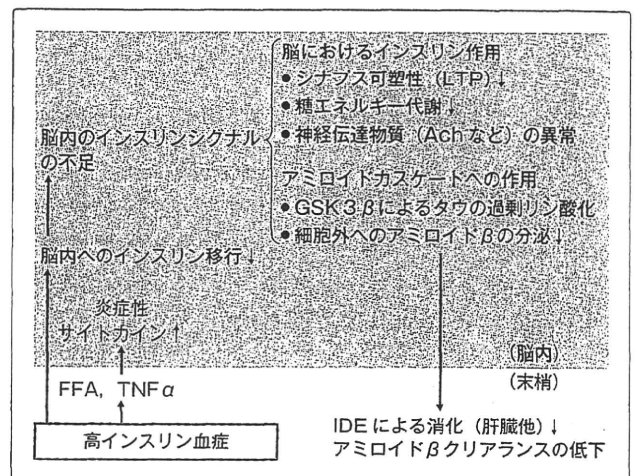


図6 高インスリン血症とアルツハイマー病

目して、「ADは第3の糖尿病である」という主張すらある<sup>15)</sup>。

以上の知見から、インスリン感受性を改善するチアゾリジン誘導体が、ADの治療に有効である可能性が期待されている。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提示する<sup>16)</sup>。

【図7-A】A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)。数年前からのもの忘れがあり、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、血糖値は一時改善したが、再び悪化した。ADに対して塩酸ドネペジルを投与したが、18ヵ月後には、MMSE 19点、HDS-R 17点まで低下した。そこで血糖値改善を目的に、インスリン抵抗性改善薬であるピオグリタゾン投与したところ、糖尿病コントロールはHbA1c (JDS値) 6.3% (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7-B)。厳格なインスリン療法が行われており、HbA1c (JDS値) はほぼ6~7%に管理されていた。脳機能の変化をADASの成績で示したが、ADの診断後、塩酸ドネペジルを約1年使用してもその間、ADASの成績にほとんど

変化はみられなかった。そこでピオグリタゾン 15 mgを追加したところ、半年後には6点以上の改善が認められた。ピオグリタゾン投与を30 mgに増量したところ、下肢に強い浮腫が生じたため中止した。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。

これまで、AD治療に対するチアゾリジンの有効性を示した報告が散見される<sup>17, 18)</sup>。最近、軽度認知障害(mild cognitive impairment; MCI)を合併した糖尿病でロシグリタゾンを投与された患者では、36ヵ月以上にわたり認知機能が維持されたと報告された<sup>19)</sup>。一方、インスリン抵抗性改善作用を有するビ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、ヒトでの解析が待たれる<sup>20)</sup>。また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(日本では未承認)による認知機能の改善も報告されている<sup>12)</sup>。中枢神経でのインスリン作用の改善は、AD治療のひとつのポイントとなるかもしれない。

## 低血糖の認知症への関与

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、低血糖と認知症発症との関連を示した研究はこれ

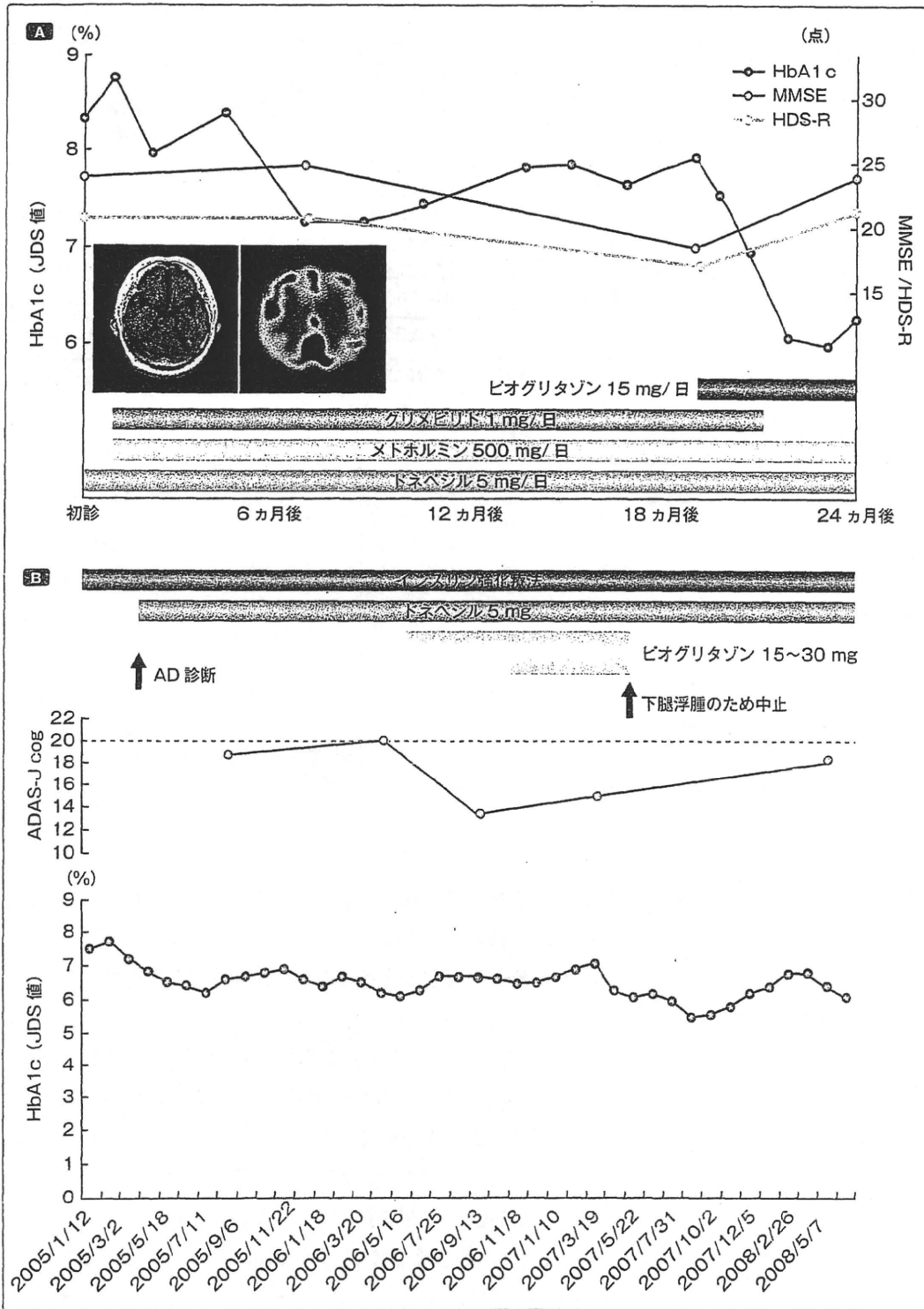


図7 インスリン抵抗性改善薬により認知機能の改善がみられた自験例(文献16)  
A: 症例1, 81歳女性 / 症例2, 79歳女性

までなかった。

Whitmerらは1万6667名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(表4)<sup>21)</sup>。2003年に記憶障害のない患者を2007年ま

で追跡観察し、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)

表4 2型糖尿病における低血糖と認知症(文献21改変)

回数	人数	OR (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)

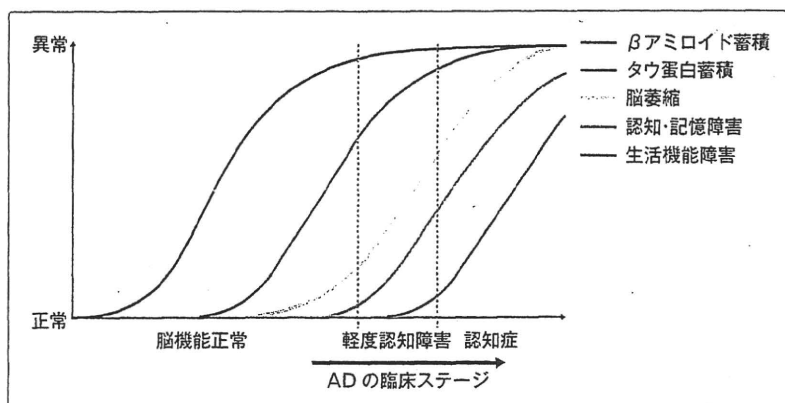


図3 アルツハイマー病の進展過程(仮説)(文献22)

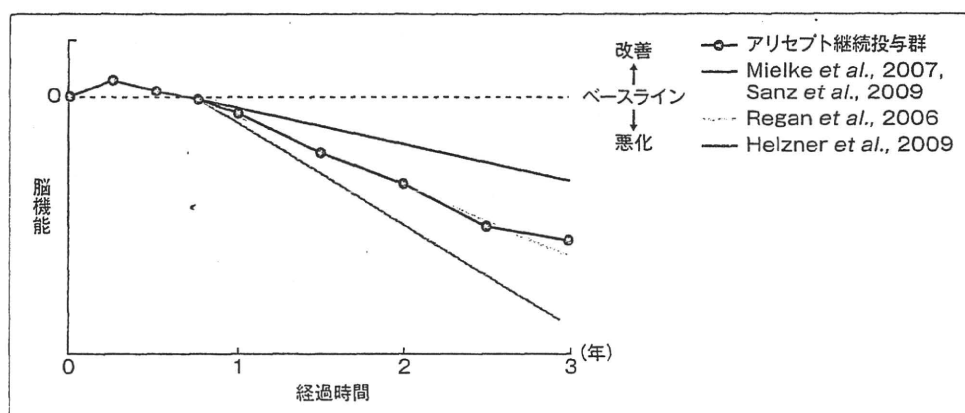


図4 糖尿病に合併したアルツハイマー型認知症の推移

を補正しても、ハザード比は、低血糖発作1回で1.26 (95 % 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という。2型糖尿病において、重症低血糖が認知症の発症を増加させることを明確に示した重要な報告である。

## 認知症の予防を考えた糖尿病治療

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その以前から進行しているという(図3)<sup>22)</sup>。ADでは、Aβが重合して大脳皮質に沈着し、続いて神経原線維変化が形成され、神経細胞の脱落が生じる。ADは記憶障害・大脳皮質機能の低下のために生活機能障害が生じることで診断される。しかし、AD早期にはMCIといわれる記憶障害のみの病期があり、すでに老人班、神経原線維

変化の沈着、神経細胞死がみられる。Aβの蓄積はさらに数10年前から生じているという。つまりADは、20 ~ 30年の経過を有する疾患であり、認知症として発症するのはその最後のステージとなる。

AD発症のリスクとして、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。日本における高齢者の認知症ならびに糖尿病の増加を考えるとき、認知症の危険因子としての糖尿病の管理は見逃せない。ADの病理変化が潜行する50 ~ 70歳代は、まさに耐糖能異常が増加する年代層とも一致しており、壮年期から、認知症のリスクを考えた糖尿病治療を行うことが望まれる。糖尿病をどのように治療すれば認知症の発症を抑制できるのかを示したエビデンスが待たれる。

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と比べて速いか否かについても、一定の結論には至っていない(図4)<sup>23-26)</sup>。その原因として、糖尿病の年齢、罹病期間、合併症などに多様性が大きいこと、



また、チアゾリジンなどの糖尿病の治療方法も影響する。

日本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、空腹時血糖値が140 mg/dl未満、HbA1c (JDS値) 7%未満にすべきとの提言がなされている<sup>27)</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 (軽度認知障害) 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>28)</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であることはひとつの目標値になると考えられる。

## 動物実験での血糖管理目標

著者らは、グルコース濃度が神経細胞死に及ぼす影響について、ラット海馬の切片培養法を用いて検討を行った (図10)<sup>29)</sup>。この方法は、長期間の生存を観察することに適した実験系である。海馬スライスを12日間標準メディアウムで培養し、2日間、10 mMあるいは20 mMのグルコースのもとで培養した。さらに、14日目から低血糖、高血糖にコンディショニングし、propidium iodide (PI) の取り込みによって48時間後の神経細胞死を観察した。

その結果、2 mM以下までグルコース濃度が低下すると細胞死が観察された (図10-C)。一方、30 mM以上の高血糖でも細胞死が認められた。スクロースで浸透圧を補正した実験でも、高グルコースによる細胞死が特異的に観察される。ここで細胞外液にA $\beta$ を加えると、低グルコース側では3 mMから神経細胞死がみられた。高血糖側でも、20 mM以上になると細胞死が誘導された。つまり、神経の生存に適したグルコースの濃度は3~25 mMまで幅 (glucose window) があるのに対して、A $\beta$ があると5~

15 mMまで狭まることが示された。低血糖、高血糖による細胞死の機序として酸化ストレスが重要であり、ADモデルではA $\beta$ に起因する酸化ストレスと相加して、神経毒性が増強することが示された<sup>29)</sup>。

さらに、細胞外液のグルコース濃度が急激に変動したときの細胞生存について検討した。通常条件では、細胞外液のグルコース濃度を高血糖 (20 mM) から2 mMまで変動させると、わずかに細胞死が増強された。しかし、アミロイドが存在するモデルでは、20 mMから5 mMまで低下させただけで神経細胞毒性が増強した。5 mM (90 mg/dl) は正常血糖範囲であり、A $\beta$ 存在下では正常血糖範囲でも細胞死が生じることが示された (図10-D)。これらの結果は、ADのような脳の器質的な疾患がある場合、高血糖・低血糖を回避し、また血糖値の変動幅も少なく穏やかに管理することが重要であることを示唆すると考えられた。しかし、ADを合併した糖尿病患者でこのような精緻な血糖管理を行うことは困難であることから、管理方法に工夫が必要となる。

## インクレチン関連薬の可能性

インクレチン関連薬は、これまでの血糖降下薬とはまったく異なる作用機序を有し、2型糖尿病治療の新しい扉を開いた<sup>30)</sup>。GLP-1は、インスリン分泌増強作用のみならず、膵 $\beta$ 細胞の保護、グルカゴン分泌抑制、胃運動の抑制、食欲中枢に働きかけて食欲を抑制するなどの多面的な作用を示す。インクレチンは、血液脳関門を通過して虚血性脳卒中、AD、パーキンソン病の治療でも神経保護的に働く可能性が期待されている<sup>31)</sup>。

GLP-1受容体は、げっ歯類、ヒトの脳に広範に分布しており、GLP-1は神経成長因子として働いて神経突起の成長を促し、またグルタミン酸によるアポトーシスや、A $\beta$ 、Feなどの酸化ストレスによる神経傷害を抑制する。GLP-1

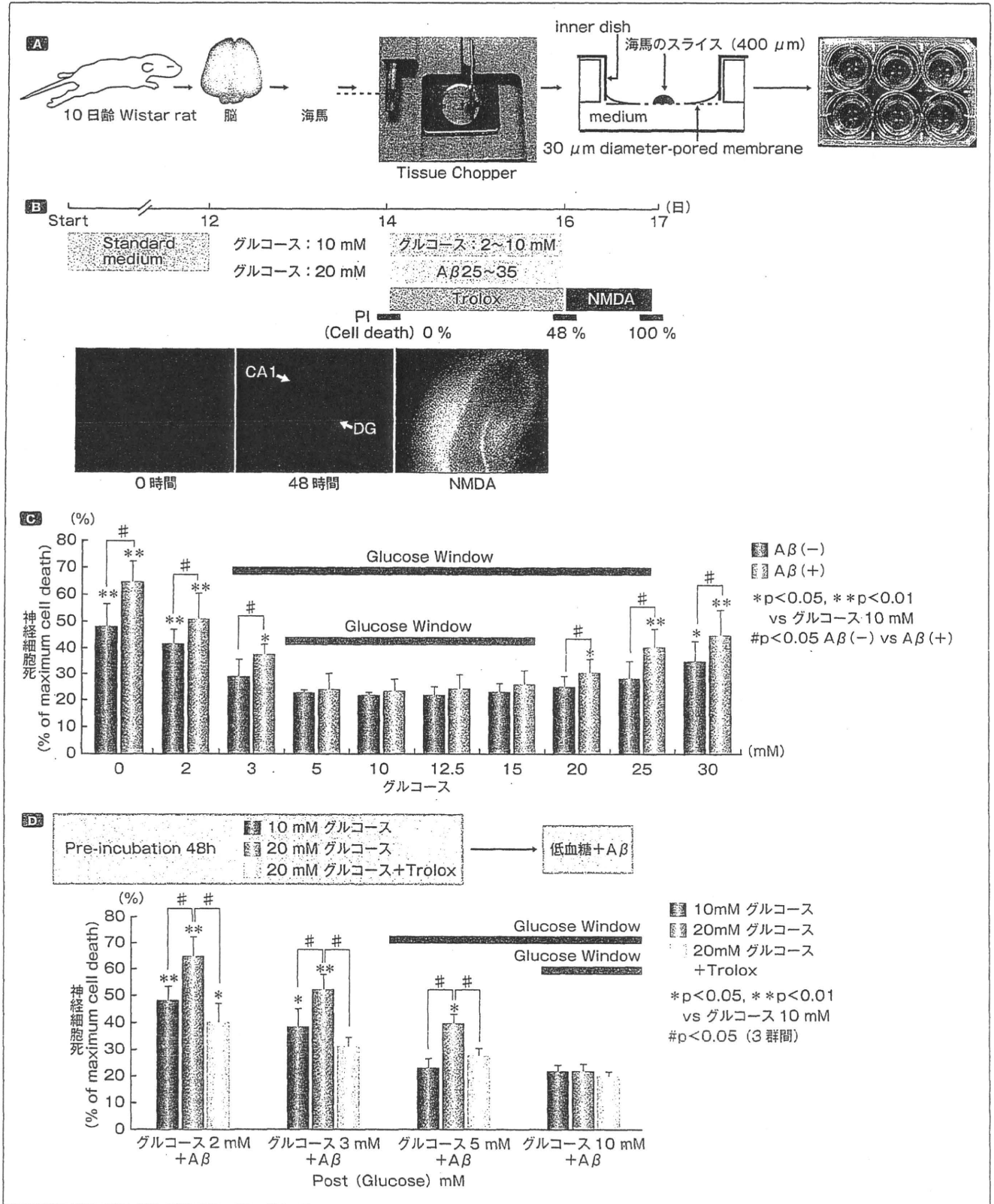


図10 グルコース濃度が神経細胞死に及ぼす作用(文献29)

A: ラット海馬の切片培養 / B: 神経細胞死の評価法 / C: 海馬スライス培養における血糖値と細胞死 / D: Aβと血糖値の急峻な降下における細胞障害

は、脳の神経前駆細胞を分化させ、神経修復、抗アポトーシス作用、シナプス可塑性や記憶・学習の向上などをきたす<sup>32)</sup>。GIP受容体も、GLP-1受容体と同様、大脳皮質の錐体細胞に発現しており、GIPアナログは神経幹細胞の増殖を促す。A $\beta$ は細胞レベルでの記憶モデルである長期増強現象 (long-term potentiation ; LTP) を障害するが、GIPアナログはA $\beta$ によるLTP抑制を改善させる<sup>33)</sup>。またGLP-1をマウスに投与すると、神経細胞のA $\beta$ 量およびアミロイド前駆体蛋白 (amyloid precursor protein ; APP) 量が低下することが報告されている<sup>34, 35)</sup>。インクレチン関連薬が、A $\beta$ およびAPP量を低下させる機序については、いまだ不明な点が残る。

インクレチン関連薬は低血糖のリスクの低い薬剤であり、また血糖値の変動を安定化させる。つまりインクレチンは、脳機能を保護する立場からは有利な特性を併せ持つといえる。AD治療に対するGLP-1アナログであるExendin-4 (Byetta<sup>®</sup>)の臨床治験が海外ではすでに始まっている。

## おわりに

認知症は、幾多の合併症を切り抜けてきた糖尿病患者が、高齢になったとき向きあう最大の合併症として捉えられる。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って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。代謝性脳症をコントロールする目的から、随時血糖値を270～300 mg/dl以下にすることはひとつの根拠ある目標値と考えられる。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) Biessels GJ *et al.*, *Lancet Neurol.* 2006; 5: 64-74.
- 2) Ott A *et al.*, *Neurology.* 1999; 53: 1937-42.
- 3) 清原 裕, *日本老年医学会雑誌.* 2007; 44: 537-45.
- 4) Miles WR *et al.*, *Arch Intern Med.* 1922; 30: 767-77.
- 5) Strachan MW *et al.*, *Diabetes Care.* 1997; 20: 438-45.
- 6) Sommerfield *et al.*, *Diabetes care.* 2004; 27: 2335-40.
- 7) Cox *et al.*, *Diabetes care.* 2005; 28: 71-7.
- 8) Sakurai T *et al.*, *Geriatr Gerontol Int.* 2006; 6: 159-64.
- 9) Akisaki T *et al.*, *Diabetes Metab Res Rev.* 2006; 22: 376-84.
- 10) Sakurai T *et al.*, *J Am Geriatr Soc.* 2007; 55: 955-6.
- 11) Tsukamoto R *et al.*, *Geriatr Gerontol Int.* 2009; 9: 213-5.
- 12) Craft S, *Neurobiol Aging.* 2005; 26(Suppl 1): 65-9.
- 13) Qiu WQ *et al.*, *Neurobiol Aging.* 2006; 27: 190-8.
- 14) Sakono M *et al.*, *FEBS J.* 2010; 277: 1348-58.
- 15) Steen E *et al.*, *J Alzheimers Dis.* 2005; 7: 63-80.
- 16) Matsuzawa T *et al.*, *J Japan Diab Soc.* 2007; 50: 819-23.
- 17) Watson GS *et al.*, *Am J Geriatr Psychiatry.* 2005; 13: 950-8.
- 18) Sato T *et al.*, *Neurobiol Aging.* [Epub ahead of print]
- 19) Abbatecola A *et al.*, *Diabetes Care.* 2010; 33: 1706-11.
- 20) Chen Y *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009; 106: 3907-12.
- 21) Whitmer RA *et al.*, *JAMA.* 2009; 301: 1565-72.
- 22) Jack CR Jr *et al.*, *Lancet Neurol.* 2010; 9: 119-28.
- 23) Mielke MM *et al.*, *Neurology.* 2007; 69: 1850-8.
- 24) Sanz C *et al.*, *Neurology.* 2009; 73: 1359-66.
- 25) Regan C *et al.*, *Neurology.* 2006; 67: 1357-62.

- 26) Helzner EP *et al.*, *Arch Neurol.* 2009; 66: 343-8.
- 27) 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. 南江堂, 2007; p211-9.
- 28) Yaffe K *et al.*, *J Nutr Health Aging.* 2006; 10: 293-5.
- 29) Wang X *et al.*, *Exp Gerontol.* 2010; 45: 904-8.
- 30) Seino Y *et al.*, *Curr Med Res Opin.* 2009; 25: 3049-57.
- 31) Holscher C, *Recent Pat CNS Drug Discov.* 2010; 5: 109-17.
- 32) Doring M *et al.*, *Nat Med.* 2003; 9: 1173-9.
- 33) Gault VA *et al.*, *J Neurophysiol.* 2008; 99: 1590-5.
- 34) Perry T *et al.*, *J Neurosci Res.* 2003; 72: 603-12.
- 35) Li Y *et al.*, *J Alzheimers Dis.* 2010; 19: 1205-19. 先生へ

## Profile

櫻井 孝 (さくらい たかし)

1985年 神戸大学 医学部 卒業, 神戸大学大学院 修士 医学博士  
 1992年 岡崎国立共同研究機構生理学研究所 研究員  
 1993年 米国ワシントン大学 薬理学教室 研究員  
 2001年 神戸大学大学院 医学系研究科 老年内科・助手  
 2007年 神戸大学付属病院 老年内科 講師  
 2010年 国立長寿医療研究センター もの忘れセンター 外来部長, 現在に至る

**Gender Differences in Perceptions of Urge To Cough and Dyspnea Induced by Citric Acid in Healthy Never Smokers**

Peijun Gui, Satoru Ebihara, Masashi Kanezaki, Chihiro Suda, Etsuhiro Nikkuni, Takae Ebihara, Miyako Yamasaki and Masahiro Kohzuki  
*Chest* 2010;138; 1166-1172; Prepublished online September 16, 2010;  
DOI 10.1378/chest.10-0588

**This information is current as of January 30, 2011**

**Updated Information & Services**

Updated information and services can be found at:  
<http://chestjournal.chestpubs.org/content/138/5/1166.full.html>

**References**

This article cites 48 articles, 23 of which can be accessed free at:  
<http://chestjournal.chestpubs.org/content/138/5/1166.full.html#ref-list-1>

**Permissions & Licensing**

Information about reproducing this article in parts (figures, tables) or in its entirety can be found online at:  
<http://www.chestpubs.org/site/misc/reprints.xhtml>

**Reprints**

Information about ordering reprints can be found online:  
<http://www.chestpubs.org/site/misc/reprints.xhtml>

**Citation Alerts**

Receive free e-mail alerts when new articles cite this article. To sign up, select the "Services" link to the right of the online article.

**Images in PowerPoint format**

Figures that appear in *CHEST* articles can be downloaded for teaching purposes in PowerPoint slide format. See any online figure for directions.

A M E R I C A N C O L L E G E O F



P H Y S I C I A N S<sup>®</sup>