

T Sakurai et al.

- 1 28 Yesavage JA. The use of self-rating depression scales in the
2 elderly. In: Poon LW, ed. *Clinical Memory Assessment of Older*
3 *Adults*. Washington, DC: American Psychological Association,
4 1986; ●●-●●.
- 5 29 Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G et al. on behalf of the
6 Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy*. Painful
7 diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations
8 on diagnosis, assessment and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; ●●: ●●-●●. doi: 10.1002/
9 dmrr.1225.
- 10 30 Bruce DG, Davis WA, Davis TM. Longitudinal predictors
11 of reduced mobility and physical disability in patients with
12 type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes*
13 *Care* 2005; 28: 2441-2447.
- 14 31 Slater M, Perruccio AV, Badley EM. Musculoskeletal
15 comorbidities in cardiovascular disease, diabetes and res-
16 piratory disease: the impact on activity limitations; a rep-
17 resentative population-based study. *BMC Public Health*
18 2011; 11: 77.
- 19 32 Griffith L, Raina P, Wu H, Zhu B, Stathokostas L. Popu-
20 lation attributable risk for functional disability associated
21 with chronic conditions in Canadian older adults. *Age*
22 *Ageing* 2010; 39: 738-745.
- 23 33 Kendig H, Browning C, Pedlow R, Wells Y, Thomas S.
24 Health, social and lifestyle factors in entry to residential
25 aged care: an Australian longitudinal analysis. *Age Ageing*
26 2010; 39: 342-349.
- 27 34 Taş U, Verhagen AP, Bierma-Zeinstra SM et al. Incidence
28 and risk factors of disability in the elderly: the Rotterdam
29 Study. *Prev Med* 2007; 44: 272-278.
- 30 35 Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Schel-
31 tens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic
32 review. *Lancet Neurol* 2006; 5: 64-74.
- 33 36 Sakurai T, Kuranaga M, Akisaki T, Takata T, Endo H,
34 Yokono K. Differential profiles of mini-mental state exami-
35 nation of diabetic elderly with early Alzheimer disease. *J Am*
36 *Geriatr Soc* 2007; 55: 955-956.
- 37 37 Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and
38 PGC1alpha in inflammation and chronic disease. *Nature*
39 2008; 454: 463-469.
- 40 38 Hollmann W, Struder HK, Tagarakis CV, King G. Physical
41 activity and the elderly. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;
42 14: 730-739.
- 43 39 Heyn P, Abreu BC, Ottenbacher KJ. The effects of exercise
44 training on elderly persons with cognitive impairment and
45 dementia: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85:
46 1694-1704.
- 47 40 Zhao G, Ford ES, Li C, Balluz LS. Physical activity in U.S.
48 older adults with diabetes mellitus: prevalence and corre-
49 lates of meeting physical activity recommendations. *J Am*
50 *Geriatr Soc* 2011; 59: 132-137.
- 51 41 Nishitani M, Shimada K, Sunayama S et al. Impact of dia-
52 betes on muscle mass, muscle strength, and exercise tol-
53 erance in patients after coronary artery bypass grafting. *J*
54 *Cardiol* 2011; 58: 173-180.
- 55 42 Abbott RD, Kadota A, Miura K et al. Impairments in activi-
56 ties of daily living in older Japanese men in Hawaii and
57 Japan. *J Aging Res* 2011; ●●: ●●-●●. doi: 10.4061/2011/
58 324592.
- 59 43 Hayakawa T, Okayama A, Ueshima H, Kita Y, Choudhury
60 SR, Tamaki J. Prevalence of impaired activities of daily
61 living and the impact of stroke and lower limb fractures in
62 elderly persons in Japan. *CVD Prev* 2000; 3 (3): 187-194.
- 63 44 Hayakawa T, Okamura T, Okayama A et al. Relationship
64 between 5-year decline in instrumental activity of daily
65 living and accumulation of cardiovascular risk factors:
66 NIPPON DATA90. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17: 64-72.
- 67 45 Pinsky JL, Branch LG, Jette AM et al. Framingham Disabil-
68 ity Study: relationship of disability to cardiovascular risk
69 factors among persons free of diagnosed cardiovascular
70 disease. *Am J Epidemiol* 1985; 122: 644-656.
- 71 46 Bokura H, Yamaguchi S, Iijima K, Nagai A, Oguro H.
72 Metabolic syndrome is associated with silent ischemic
73 brain lesions. *Stroke* 2008; 39: 1607-1609.
- 74

SNP Best-set Typesetter Ltd.	
Journal Code: GGI	Proofreader: Mony
Article No: 819	Delivery date: 17 January 2012
Page Extent: 10	Copyeditor:

AUTHOR QUERY FORM

Dear Author

During the preparation of your manuscript, the questions listed below have arisen. Please answer all the queries (marking any other corrections on the proof enclosed) and return this form with your proofs.

Query no.	Query	Reply
q1	AUTHOR: Please reduce to no more than 40 characters for the Short title running head.	
q2	AUTHOR: Please provide the corresponding author's title (e.g. Mr, Ms, Dr, Prof etc.) and qualifications.	
q3	AUTHOR: Is this change to the title OK?	
q4	AUTHOR: Is this change OK?	
q5	AUTHOR: Please note that it is not journal style to include subheadings in the Discussion, so these have been deleted.	
q6	AUTHOR: Please spell this out.	
q7	AUTHOR: Please supply page range for Reference 28.	
q8	AUTHOR: Please supply the volume number and page range for Reference 29.	
q9	AUTHOR: If this is not a one-page article please supply the first and last pages for Reference 31.	
q10	AUTHOR: Reference 38 in the original file has not been cited in the text. Please indicate where it should be cited; or delete from the Reference List and renumber the References in the text and Reference List.	
q11	AUTHOR: Please supply the volume number and page range for Reference 42.	

日本臨牀 第69巻・第5号(平成23年5月号)別刷

特集：インクレチン関連薬

インクレチンの β アミロイドタンパク蓄積抑制
作用—アルツハイマー病治療薬創薬への期待—

櫻井 孝

II. インクレチンの基礎・臨床研究の進歩 インクレチンの膵外作用とその臨床応用

インクレチンの β アミロイドタンパク蓄積抑制作用—アルツハイマー病治療薬創薬への期待—

櫻井 孝

Incretin analogues as a novel treatment strategy for Alzheimer's disease

Takashi Sakurai

Memory Clinic, The Center for Comprehensive Care and Research
on Memory Disorders,

National Center for Geriatrics and Gerontology

Key words: incretin analogues, neuroprotection, Alzheimer's disease, β amyloid, tau

はじめに

インクレチン関連薬はこれまでの血糖降下薬とは全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。GLP-1はインスリン分泌増強作用のみならず、膵臓 β 細胞の保護、グルカゴン分泌抑制、胃運動の抑制、食欲中枢に働き食欲を抑制するなど、糖尿病治療薬として理想の物質といえる。更にGLP-1受容体は血管内皮、心筋、神経細胞などにも存在し、多面的な臓器保護作用を示す。脳では、インクレチンは虚血性脳卒中、アルツハイマー病(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示されている。特にADでは、GLP-1がアミロイド β タンパク(A β)を減少させることが報告されている。一方、2型糖尿病の治療で、脳機能を守る視点から低血糖は可及的に避けるべきである。インクレチンは低血糖をきたしにくい薬剤であり、血糖変動を安定化する意味でも、脳機能維持に有利な薬剤である。

本稿では、インクレチンの脳保護作用、アミロイド代謝異常に及ぼす作用について最近の知見をまとめ、ADの治療薬としての可能性を指

摘したい。

1. 2型糖尿病とアルツハイマー病

2型糖尿病とADは加齢とともに増加し臨床的な共通点も多い。2型糖尿病のリスクとして、遺伝素因、年齢、酸化ストレス、肥満、偏った食習慣、運動不足などが知られているが、これらの因子はADのリスクでもある。2型糖尿病とADの疫学的関連を調べたメタアナリシスでは、高齢者で糖尿病はADのリスクを約2.0倍高める¹⁾。また膵 β 細胞と神経細胞はともにインスリン感受性を示し、2型糖尿病とADの病態にインスリン抵抗性がかわる。

2型糖尿病でみられる高インスリン血症は、体循環のみならず脳内の炎症性サイトカインも増加させ神経傷害を誘導する^{1,2)}。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するインスリン受容体に結合して、神経細胞の生存・修復、シナプス可塑性・記憶の形成、A β やタウタンパク(タウ)の代謝を修飾する。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。脳でのインスリンの作用不足は、神経細胞の生

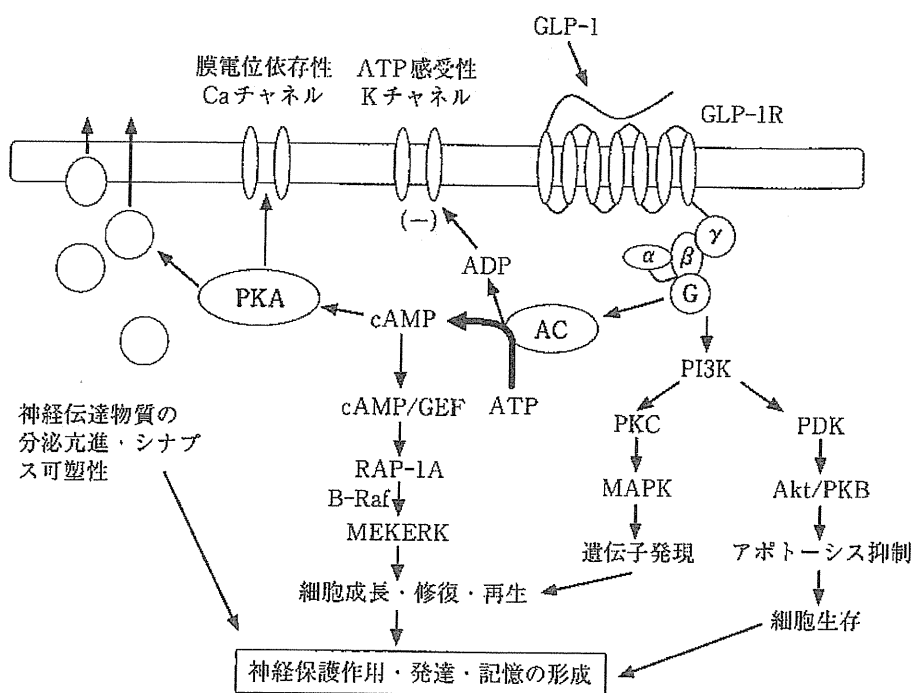


図1 神経細胞におけるGLP-1作用(文献⁶⁾より改変)

存を脅かし、記憶や学習効果を低下させる。また脳内で合成されたAβは体循環に入り肝臓でインスリン分解酵素により消化されるが、高インスリン血症ではAβの分解が拮抗阻害され、Aβのクリアランスが低下する。

一方、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ンネル、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³⁾。Aβはインスリン受容体を細胞膜から細胞質に移動させ、インスリン受容体の自己リン酸化を抑制するという。AD脳のインスリン感受性低下に着目して‘ADは第3の糖尿病である’という主張すらある⁴⁾。実際、インスリン感受性を改善するチアゾリジン誘導体や、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(我が国では未承認)は、ADの認知障害を一部改善する²⁾。つまり2型糖尿病と同じようにADの治療にもインクレチン関連薬の作用が期待される。

2. インクレチンの神経細胞に及ぼす作用

GLP-1は中枢神経系で多様な生理作用を発現する。GLP-1シグナルの神経細胞での情報

伝達機構を図1に示した⁵⁾。GLP-1受容体は、げっ歯類、ヒトの脳に広範に分布する。GLP-1は神経成長因子として働き神経突起の成長を促す。またグルタミン酸によるアポトーシスや、Aβ・Feなどの酸化ストレスによる神経傷害を抑制する。GLP-1のトランスジェニックモデルでは、神経突起の発達が良好で、記憶・学習能力に優れている。逆に、GLP-1受容体の欠損モデルでは、学習効果が低下し、海馬のシナプス可塑性も障害されている。つまりGLP-1は膝でβ細胞増殖をもたらすように、脳でも神経progenitor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・学習の向上などをもたらす⁶⁾。

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いる。GIPは神経細胞でも合成され、神経伝達物質として神経末端から分泌される。またGIPアナログは神経幹細胞の増殖を促す。Aβ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AβによるLTP抑制を改善させる⁷⁾。

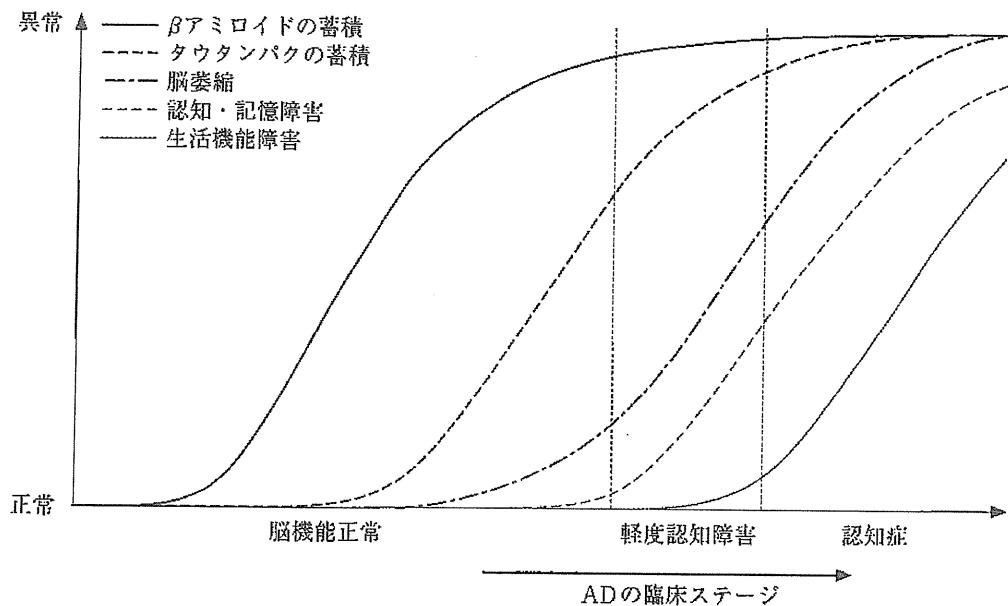


図2 アルツハイマー病の進展過程(仮説)(文献¹¹⁾より改変)

3. ADのアミロイドカスケード仮説とインクレチン

AD脳の病理的な特徴は老人斑、神経原線維変化の沈着と神経細胞死である⁹⁾。老人斑は $A\beta$ が凝集して形成される。 $A\beta$ はアミロイド前駆体タンパク(amyloid precursor protein: APP)が β セクレターゼにより、細胞外ドメインの部分で切断され(N末部分)、 γ セクレターゼにより、細胞膜内で切断される(C末部分)ことで生成される。遺伝的に変異したAPPからは凝集性の高い $A\beta_{1-42}$ が産生され早期に老人斑が形成される。 $A\beta$ が数個重合した $A\beta$ オリゴマーがシナプスの可塑性・記憶の形成を阻害し、強い神経毒性を有する。

神経原線維変化は、ベアになったらせん状フィラメント構造をしており、タウと呼ばれる微小管結合タンパク(微小管関連タンパク)が主成分である。ADにみられる神経原線維変化のタウは過剰にリン酸化され不溶化して、ユビキチンが結合している。インスリンシグナル下流のグリコーゲンシンターゼキナーゼ(GSK-3 β)はタウをリン酸化するが、インスリン作用が低下するとGSK-3 β が活性化され、タウのリン酸化が促進される。ADでは、 $A\beta$ が重合し大脳皮質

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と考えられる(図2)⁹⁾。

GLP-1をマウスの脳室内に投与(急性)すると、神経細胞の $A\beta$ 量およびAPP量が低下することが報告されている⁹⁾。また $A\beta$ とタウを共発現させたトランスジェニックマウスの腹腔内にexendin-4を投与すると(16週間投与)、ストレプトゾシンによる高血糖を抑制し、同時に $A\beta$ 、APPの上昇を抑制したという¹⁰⁾。インクレチン関連薬が $A\beta$ 、APP量を低下させる機序については、なお不明な点が残る。

ところでADの神経病理的变化はいつから生じるのであろうか。図2にはADの進展過程(仮説)を示した¹¹⁾。ADは記憶障害・大脳皮質機能の低下のため生活機能障害が生じることで診断される。しかしADの早期には軽度認知障害(mild cognitive impairment: MCI)といわれる記憶障害のみの病期があり、既に老人斑、神経原線維変化の沈着がみられる。 $A\beta$ の蓄積は更に数十年前から生じているという。インクレチンが $A\beta$ によるシナプス可塑性障害を改善させ、より効果的に神経細胞を保護するのは、ADのより早期のステージであると思われる。50-70歳代は、耐糖能異常が増加する時期とも重なっており、インクレチンを中心とした糖尿

病治療は、高齢になってのAD発症に予防的に働くかもしれない。

4. 血糖の安定化

糖尿病で認知症の合併が多い理由として、高血糖・低血糖による代謝障害が重要である²⁾。我が国の高齢者糖尿病治療ガイドラインでは、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。海外の報告では、HbA1cが1%上昇すると、MCIと認知症を含めたリスクが1.4倍上昇するという¹²⁾。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¹³⁾。また最近著者らは動物実験で、血糖値の急峻な変動が $\alpha\beta$ の神経毒性を増強することを示した¹⁴⁾。認知機能の衰えた高齢者で、低血糖を避け、高血糖を是正し、しかも血糖の変動を抑制する糖尿病管理はたいへん難しい。この意味でもインクレチン関連薬は低血糖の生じにくい薬剤であり、高齢者でも安定した血糖

管理が期待される。

5. AD治療薬としてのインクレチン関連薬

神経変性疾患の治療薬として、血液脳関門の透過性は重要なポイントである。GLP-1、GLP-1アナログであるexendin-4、Val(8)GLP-1、liraglutide、GIPアナログのDAla2-GIPも血液脳関門を通過し、様々な中枢神経作用を発現する。血液脳関門にはインスリン輸送体と似たGLP-1に特異的輸送体が存在するという。

インクレチンのAD治療における有用性は、今後ヒトでの検証が待たれる。ADに対するexendin-4(Byetta[®])の臨床試験が、海外では既に進行している。我が国においてDPP-IV阻害薬、GLP-1アナログは2型糖尿病の治療薬として承認されており、糖尿病患者でインクレチン関連薬を早期から投与し、ADの発症が予防されることを検証する長期観察研究が必要であろう。

■ 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) Sakono M, Zako T: Amyloid oligomers: formation and toxicity of Abeta oligomers. *FEBS J* 277: 1348-1358, 2010.
- 4) Steen E, et al: Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease—is this type 3 diabetes? *J Alzheimers Dis* 7: 63-80, 2005.
- 5) Holscher C: Incretin analogues that have been developed to treat type 2 diabetes hold promise as a novel treatment strategy for Alzheimer's disease. *Recent Pat CNS Drug Discov* 5: 109-117, 2010.
- 6) Daring M, et al: Glucagon-like peptide-1 receptor is involved in learning and neuroprotection. *Nat Med* 9: 1173-1179, 2003.
- 7) Gault VA, Holscher C: Protease-resistant glucose-dependent insulinotropic polypeptide agonists facilitate hippocampal LTP and reverse the impairment of LTP induced by beta-amyloid. *J Neurophysiol* 99: 1590-1595, 2008.
- 8) Blennow K, et al: Alzheimer's disease. *Lancet* 368(9533): 387-403, 2006.
- 9) Perry T, et al: Glucagon-like peptide-1 decreases endogenous amyloid-beta peptide (Abeta) levels and protects hippocampal neurons from death induced by Abeta and iron. *J Neurosci Res* 72: 603-612, 2003.
- 10) Li Y, et al: GLP-1 receptor stimulation reduces amyloid-beta peptide accumulation and cytotoxicity in cellular and animal models of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 19: 1205-1219, 2010.
- 11) Jack CR Jr, et al: Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 9: 119-128, 2010.
- 12) 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.
- 13) Whitmer R. et al: Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 301: 1565-1572, 2009.
 - 14) Wang X. et al: Amyloid- β neurotoxicity restricts glucose window for neuronal survival in rat hippocampal slice cultures. *Exp Gerontol* 45: 904-908, 2010.

第52回日本老年医学会学術集会記録

〈シンポジウム3：認知症予防へのアプローチ～生活習慣病の観点から～〉

2. 耐糖能異常と認知症

櫻井 孝

2. 耐糖能異常と認知症

櫻井 孝

要約 耐糖能障害—肥満・メタボリックシンドローム・糖尿病—は、認知障害や認知症のリスクファクターである。医師を対象とした認知症診療に関するアンケート調査では、生活習慣病を有する高齢者では、認知症が見逃されやすいことが示された。認知症の早期発見には、医師のみならずケアスタッフの教育や認知症を積極的に疑うことが重要と考えられる。高齢者糖尿病の脳を守るために、代謝性脳症予防の観点からは、随時血糖を270 mg/dl以下に管理することは合理的な目標値と考えられる。アルツハイマー型認知症の動物実験モデルでも、神経細胞障害を抑制するために、高血糖・低血糖、急峻な血糖変動を避けることが重要であった。今後、アミロイド神経病変の抑制、ADLの維持という視点から、更なる具体的な血糖管理目標値が提唱されるべきである。

Key words：耐糖能障害、認知症、アルツハイマー型認知症、早期発見、治療

(日老医誌 2011; 48:107-110)

はじめに

わが国の高齢者の30%以上に糖尿病、その予備軍がみられ、その背景に肥満が増加している。耐糖能障害をきたす肥満、メタボリックシンドローム (MetS)、糖尿病はいずれも認知障害と関連する。肥満では認知機能が低下するが、最近の長期観察研究では血管性認知症 (VaD)、アルツハイマー型認知症 (AD) のリスクも3~5倍高いという。MetSと認知症との関連では、VaDが多いこと、炎症マーカー高値を伴うMetSでは認知機能低下が強いことなどが報告されている。その機序として、高インスリン血症、炎症、高レプチン血症、血管障害などが関与するという。糖尿病では認知症のリスクは1.6倍高く、VaDのみならずADのリスクでもある。この関連は年齢依存性があり、85歳以上高齢者ではその関連が薄まる。

耐糖能障害と認知障害との関連については、認知症の予防的な視点から今後の研究成果が期待される。本稿では、糖尿病に併発する認知症の気づき・早期発見の方法、糖尿病に合併する認知症の血糖管理について、私達のデータを踏まえて紹介する。

耐糖能障害に併発する認知症の 気づき・早期発見

MetS、糖尿病を診療している医師は、様々な血管合併症を多角的に診る必要があり多忙である。そういった臨床の現場で認知症の早期発見を行うことは容易ではない。私達は兵庫県医師会で認知症診療に関するアンケート調査を行った (表1)¹⁾。

対象は兵庫県の6地域のA会員医師 (標榜診療科は問わない) 2,460人である (アンケート回収率は31%)。「認知症の診療をどうされていますか?」との間に、「できる範囲でしている」が約40%、「認知症診療科と連携している」が約35%であり、「関与しない」との答えが約25%であった。

「認知症患者の割合はどのくらいですか?」との問に対して、認知症診療に積極的な医師と消極的な医師で比較を行った。認知症を診ない医師は、より高齢で経験年数が長く、診療している高齢者患者数が少ない特徴があった。認知症患者の割合は、認知症を診ている医師で10.7%であり、これまでの疫学調査とほぼ一致していた。一方、診ないと答えた医師も6.2%に認知症があることを気づいていた。「生活習慣病を有する高齢者での認知症の割合は?」との問に対して、両群とも認知症の割合は約半数にまで低下した。高血圧、糖尿病などの生活習慣病は認知症のリスクであり、認知症の頻度が高いことを

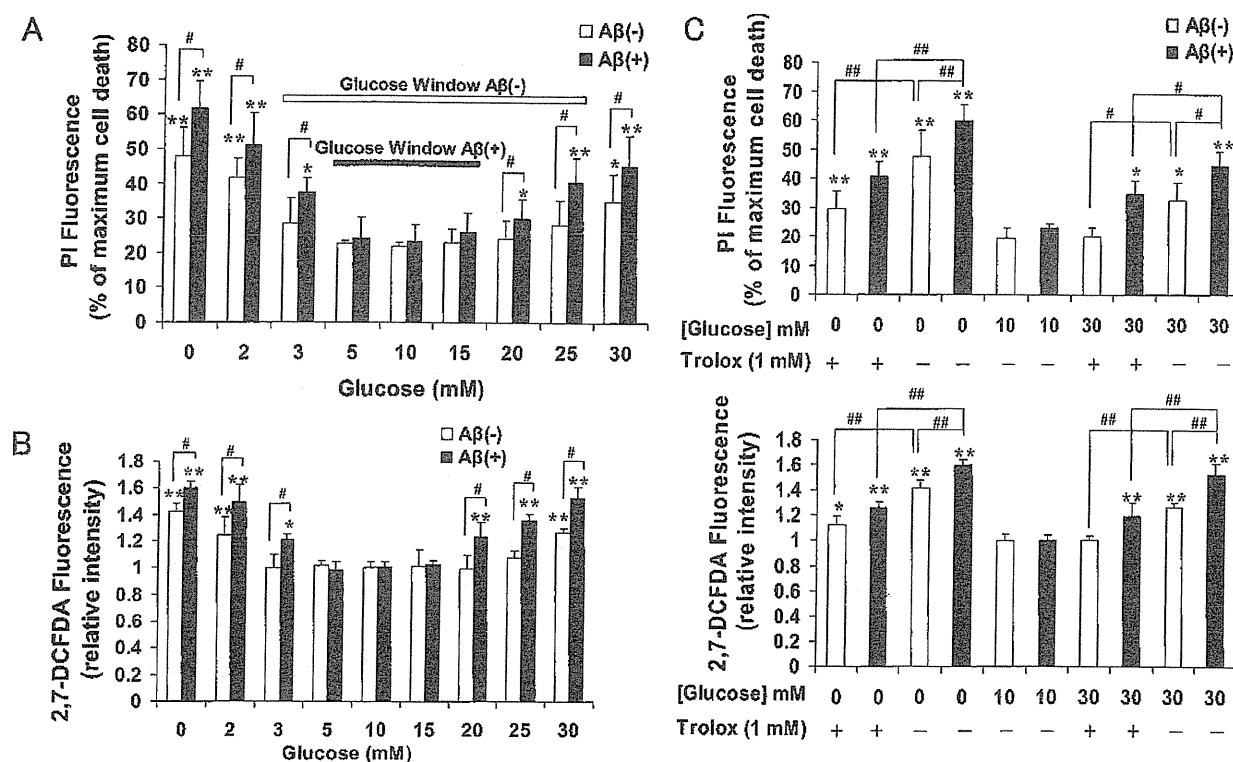
Glucose intolerance and dementia

Takashi Sakurai: 国立長寿医療研究センター代謝機能診療科・もの忘れセンター

表1 平成18年兵庫県医師会生活習慣病プロジェクト会議
認知症診療に関するアンケート調査

認知症に対する診療	積極的	消極的	p
回答した医師数	561	168	
医師の年齢(歳)	57.7±11.8	62.0±13.4	<0.0001
医師の経験年数(年)	31.3±12.3	35.6±12.8	0.0001
高齢者の経験年数(カルテ人数/月)	232.8±232.1	146.3±164.0	<0.0001
認知症の割合(%)	10.7	6.2	0.0035
生活習慣病を有する高齢者での認知症の割合(%)	6.6	3.9	<0.0001

(文献1より)



*P<0.05, **P<0.01 vs glucose 10mM

#P<0.05, ##P<0.01 among the groups

(文献3より)

図1 アミロイド神経毒性とグルコース濃度との関係

期待したが、結果は逆であった。その原因として、認知症以外の疾患に医師の注意が向いており、認知症に十分な関心が払われていない可能性が考えられた。つまり生活習慣病の外来では、認知症はしばしば見逃されている。

糖尿病において認知症のハイリスク群を スクリーニングする方法

認知症の診断では介護者からの情報を得ることが鍵となるが、糖尿病の外来では容易ではない。認知症に気づ

くポイントとして、ケアスタッフからも患者の待合室での様子など、診察室以外で「もの忘れ」を示唆する行動について情報を得ることが重要であろう。また医師も内服や血糖管理の状況からもコンプライアンスに問題がないか、積極的に疑いを持つべきである。さらに認知障害が疑われた場合は、長谷川式簡易知能スケール(HDS-R)、ミニメンタルテスト(MMSE)などの簡便なスクリーニング検査を行うべきである。

糖尿病では認知障害があるために、MMSEの成績も

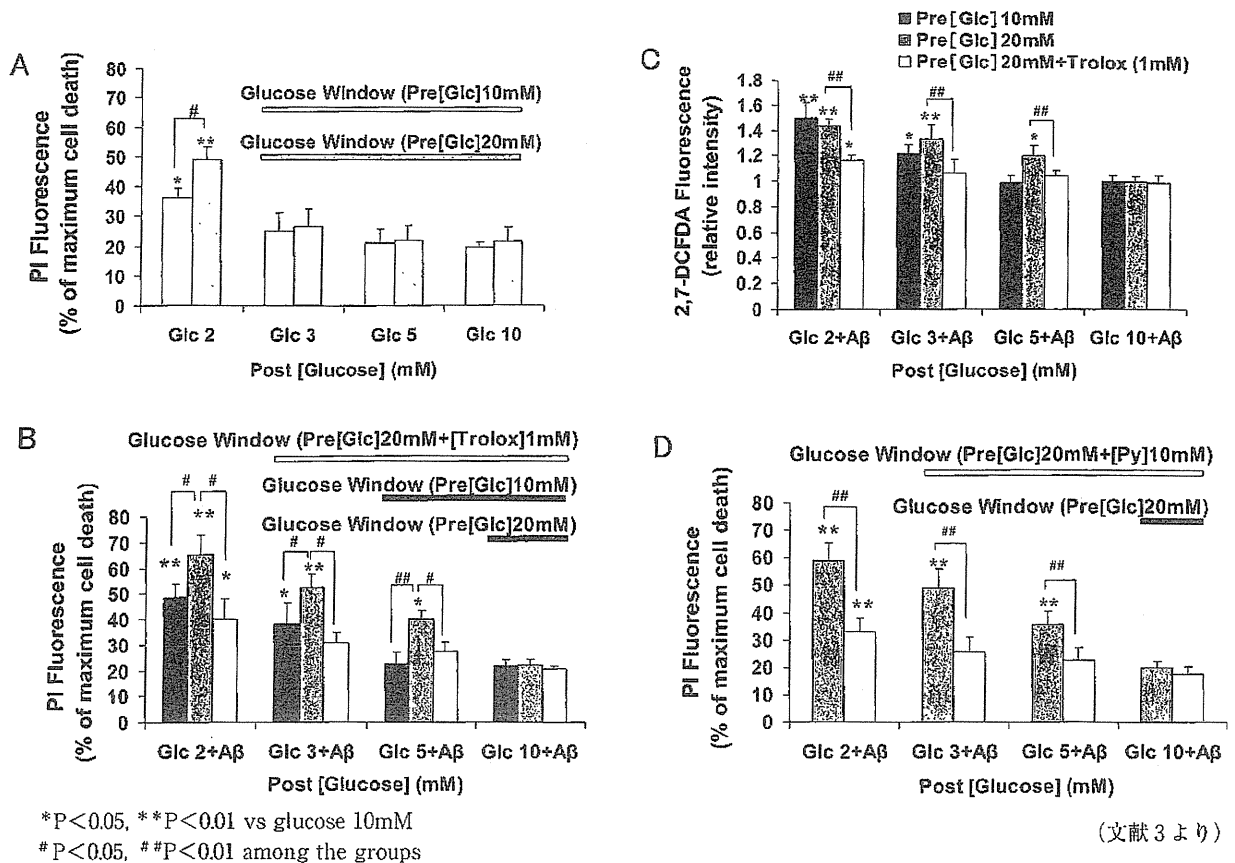


図2 急峻なグルコース濃度の変化と神経障害

やや低下する²⁾。認知症の合併を早期に見出すためには、HDS-R や MMSE の総得点で判断するのではなく、これらの下位項目の変化に注目すべきである。つまり AD では遅延再生と時間見当識の低下が早期から見られるのに対して、高血糖による代謝性脳症では計算の項目でも失点が多い。これらの心理検査での特徴を理解して、認知症を早期発見することが現実的と考えられる。

糖尿病に合併した認知症の治療

糖尿病における認知症のリスクは、HbA1c が 1% 増加すると 1.4 倍であるとされる。一方、重症低血糖は認知症のリスクであり、高齢者糖尿病で認知症の発症予防のためには、低血糖も高血糖も是正することが必要となる。高齢者糖尿病に発症した認知症の進行予防のための糖尿病治療についても不明な点が多い。糖尿病に発症した AD は、非糖尿病に比較して進行が早い経過をたどるとするもの、変わらないとするもの、あるいは遅いとするものが混在している。これらの差違は、患者の年齢、糖尿病の重症度、治療の方法などに依存すると考えられ

る。

2 型糖尿病の代謝性脳症による認知障害は可逆性であり、その閾値は 15 mM (270 mg/dl) とされる。つまり糖尿病に合併した認知症の治療では、随時血糖で 270 mg/dl 以下に管理すると、認知障害の少なくとも代謝性脳症の部分は解除できることが期待できる。しかしこれまで AD の進行を抑制しうる血糖管理目標値は報告されていない。

そこで私たちは動物実験を行った (図 1)³⁾。生後 10 日目のラット脳から海馬薄切片を作成し、半透明膜の上で培養した。このスライス培養法では、海馬の解剖学的特性を維持したまま約 2 カ月に渡り生存させることが可能である。海馬スライス培養を 12 日間標準メEDIUM で培養し、2 日間 10 mM~20 mM グルコースメEDIUM にて培養した。14 日目から低血糖、高血糖として 48 時間後の神経細胞死を Propidium iodine の取り込みで観察した。観察後、NMDA にてすべての神経細胞死を誘導し、48 時間後の細胞死の割合を計測した。

その結果、ブドウ糖濃度が 2 mM 以下、30 mM 以上

の高血糖で細胞死が見られた (図 1A)。ここでアルツハイマー病の原因タンパクであるアミロイドペプチドを作用させると、低血糖側では 3 mM 以下から神経障害が見られ、高血糖側では 20 mM 以上で細胞死が生じた。即ち、神経の生存に適したブドウ糖の濃度は 3~25 mM まで幅 (glucose window) があるのに対して、アミロイド存在下では 5~15 mM まで狭まることが示された。

このとき酸化ストレスのマーカーである ROS 産生を測定したところ、アミロイドのない条件では、30 mM の高血糖および 2 mM 以下の低血糖で ROS 産生増加がみられた (図 1B)。低血糖での ROS の産生は、グルタミン酸の増加、細胞内カルシウムの増加、ミトコンドリア機能の破綻などを原因とするものと考えられる。ここにアミロイド作用が加わると、25 mM 以上、および 3 mM 以下のグルコースで ROS が増加した。ROS の scavenger であるビタミン E を加えると、アミロイドによる神経障害を抑制した (図 1C)。アミロイドは強い酸化ストレスの起因物質であり、これが血糖変化による ROS 増加と相加して、組織の anti-oxidant capacity を越えたものと考えられた。

さらに高血糖から低血糖に急峻に変動させたときの神経障害について検討した (図 2)。グルコース濃度 (10 mM) から低血糖とすると 2 mM 以下で神経障害が生じるが、高血糖 (20 mM) から急激に低血糖としても細胞障害の閾値は変らなかった (図 2A)。しかしアミロイドが存在すると、グルコース濃度を 20 mM から 5 mM とすると神経毒性が生じた (図 2B, C)。5 mM (90 mg/dl) は正常血糖範囲であり、アミロイド存在下では、正常血糖範囲でも細胞死が生じ得ることが示された。このとき glucose window は 90 mg/dl 以上、270 mg/dl 以下と考えられた。これらの動物実験データを人に直接当てはめることはできないが、AD のような脳

の器質的な疾患を持つ高齢者では、従来の conventional therapy ではなく、低血糖を十分に回避し、また血糖の変動幅も少なく、穏やかに管理することが重要であることを示唆した。一方、AD 合併の高齢者糖尿病で厳密な血糖管理を行うことはたいへん困難である。この点について、私たちの最近のデータではピルビン酸の有用性が示されている (図 2D)。ピルビン酸は glucose window を大きく改善するばかりでなく、シナプスの可塑性も改善させた。ピルビン酸は米国では汎用されているサプリメントであり、膵臓の B 細胞の保護作用も報告されている。糖尿病での有用性を vivo レベルで検討すべきと考えられた。

謝辞

生活習慣病アンケート調査では、兵庫県医師会「生活習慣病プロジェクト会議」に多大なご指導、ご協力をいただきました。また動物実験は神戸大学総合内科の先生にご尽力をいただきました。誌面ではありますが、ここに深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) Sakurai T, Taniguchi H, Nambu S, Tokuda M, Makibayashi T, Yokono K, et al: Education of lifestyle risk factors associated with dementia likely to help primary care physicians to improve consultation for elderly people with dementia. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57 (12): 2358-2361.
- 2) Sakurai T, Kuranaga M, Akisaki T, Takata T, Endo H, Yokono K: Differential profiles of mini-mental state examination of diabetic elderly with early Alzheimer disease. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55 (6): 955-956.
- 3) Wang XN, Song X, Takata T, Yokono K, Sakurai T: Amyloid- β neurotoxicity restricts glucose window for neuronal survival in rat hippocampal slice cultures. *Experimental Gerontology* 2010; 45: 904-908.

【総論】

Ⅲ 認知症の予防と治療

櫻井 孝* 鳥羽 研二*

要旨 慢性腎臓病 (CKD) は認知能低下の独立した危険因子であることが明らかになってきた。認知症が合併すると CKD 管理は著しく困難となり、CKD の予後を左右する。CKD における脳障害の原因として、CKD の背景因子、腎障害に由来する因子、腎不全治療による因子がある。CKD での認知症治療では、貧血の是正、透析効率の改善など脳機能に影響を及ぼす要因を適正に管理し、さらに認知症の原因疾患に基づいた治療が望まれる。CKD では虚血性病変の頻度が高く、脳血管障害を合併したアルツハイマー型認知症がより一般的で、両者の治療が必要となることが多い。CKD は長期にわたりさまざまな機序で脳を障害する。認知症予防を見据えた CKD の治療戦略が求められている。

(key point)

はじめに

慢性腎臓病 (CKD) における認知症は脳血管障害の結果である、あるいはアルミニウム脳症が問題とされた時代もあった。しかし最近の研究では CKD は認知能低下の独立した危険因子であることが明らかになってきた^{1),2)}。透析患者の 16~38% に認知障害・認知症がみられ、生活の質のみならず生命予後を左右する。認知症が合併すると CKD 管理は著しく困難となるが、いまだ CKD における認知症診療に関するガイドラインはない。

2009 年の日本透析医学会からの報告では、透析患者で認知症の頻度は 9.8% とされる³⁾。高齢者、糖尿病性腎症、脳梗塞・脳出血の既往では認知症のリスクが高いという。維持透析の治療成績が向上したわが国において、認知症への対応は必須の課題である。

AD

VaD

本稿では、アルツハイマー型認知症 (AD)、脳血管性認知症 (VaD)

Key words CKD, 認知症, 治療, 予防

* 国立長寿医療研究センター

の薬物療法の原則と予防, CKD で注意すべき点をまとめた.

I. 認知症治療の原則

- この重要なポイント
- CKD での認知症治療では, 貧血の是正, 透析効率の改善など, 脳機能に影響を及ぼす要因を適正に管理し, さらに認知症の原因疾患に基づいた治療を行うことが望まれる.
 - 一般に認知症の治療は薬物治療のみでなく, より良い介護環境, 適切な介護・ケア・非薬物療法などのバランスの良い治療が大切である.

貧血の是正
透析効率の
改善

CKD における脳障害の原因として, CKD の背景となった因子 (年齢, 糖尿病, 高血圧, 脂質異常, 教育など), 腎障害に由来する因子 (脳血管障害, 貧血, 炎症, 酸化ストレスなど), 腎不全治療による因子 (透析中の低還流, 脳浮腫など) が指摘される (表 1). CKD での認知症治療では, 貧血の是正, 透析効率の改善など, 脳機能に影響を及ぼす要因を適正に管理し, さらに認知症の原因疾患に基づいた治療を行うことが望まれる.

バランスの
良い治療

一般に認知症の治療は薬物治療のみでなく, より良い介護環境, 適切な介護・ケア・非薬物療法などのバランスの良い治療が大切である. 認知症の症状には中核症状と周辺症状があり, 中核症状は神経細胞の脱落により生じ, 程度の差はあれすべての認知症患者に認められる. 一方, 周辺症状には精神症状や行動障害が含まれ, 患者によって認められる場合と認められない場合があり, 認知症の重症度とは関連しない. 周辺症状は残存する神経細胞が障害に対して反応することによって引き起こされた症状である. 適切なケアを行っても行動・心理症状が治まらない場合は薬物療法の対象となる.

表 1 CKD における認知症のリスク

一般的な危険因子	腎障害による危険因子	腎不全治療に伴う危険因子
・ 加齢	・ 低アルブミン血症	・ 透析中の低還流
・ 人種	・ 貧血	・ 脳浮腫
・ 低社会経済状況	・ 腎毒素	・ 血液粘稠, 血栓症
・ 低教育	・ 炎症	・ その他
・ 糖尿病	・ 酸化ストレス	
・ 高血圧	・ 血管の石灰化	
・ 脂質異常	・ 低ナトリウム	
・ その他	・ その他	

[Kurella Tamura, M., et al. : Kidney Int. 2011 ; 79 : 14-22²⁾ より抜粋]

II. アルツハイマー型認知症の薬物療法

● 2011年には日本でもドネペジル（アリセプト[®]）、ガランタミン（レミニール[®]）、リバスチグミン（リバスタッチパッチ[®]、イクセロンパッチ[®]）、メマンチン（メマリー[®]）が使用可能となり、4剤から選択する時代に入った。

ADでは記憶や学習に関与する脳内のアセチルコリンが減少し、脳全体の活動性が低下している（コリン仮説）。そこでアセチルコリンを分解するアセチルコリンエステラーゼを阻害する薬剤が開発された。2011年には日本でもドネペジル（アリセプト[®]）、ガランタミン（レミニール[®]）、リバスチグミン（リバスタッチパッチ[®]、イクセロンパッチ[®]）が使用可能となり、さらに神経保護作用を有するメマンチン（メマリー[®]）を加えて4剤から選択する時代に入った。

コリン仮説
4剤選択の時代

アセチルコリンエステラーゼ阻害薬：アセチルコリンエステラーゼ阻害薬の特徴を表2に示した⁴⁾。ドネペジルは軽度～高度アルツハイマー型認知症の進行抑制に効果がある。早期ADにおいてドネペジルの二重盲検試験では、治療開始時期が早ければ早いほど、AD患者の認知障害、介護負担や医療経済面でのベネフィットも大きかった。ドネペジルは低用量（3 mg/day）から開始し、1～2週間後に5 mg/dayに増量する。副作用である消化器症状が激しい場合には一定期間の減量、また胃酸の

表2 コリンエステラーゼ阻害薬の特徴

	ドネペジル	ガランタミン	リバスチグミン
分類	ピペリジン系	フェナントレンアルカロイド系	カルバメート系
作用機序	AChE 阻害	AChE 阻害 nAChR アロステリックモジュレーター	AChE/BuChE 阻害
可逆	可逆性	可逆性	偽非可逆性
用量 (mg/day)	5～10	8～32	4.6～9.5 (パッチ剤)
用法 (回/day)	1	3	1
半減期 (hr)	70～80	5～7	10
代謝	肝臓 (CYP2D6, 3A4)	肝臓 (CYP2D6, 3A4)	非肝臓 (腎排泄)

AChE：アセチルコリンエステラーゼ、BuChE：ブチリルコリンエステラーゼ、nAChR：ニコチン性アセチルコリン受容体

〔日本神経学会監：認知症疾患治療ガイドライン、2010、93-95、医学書院⁴⁾より引用・改変〕

分泌亢進など逆流性食道炎様の症状（胸やけ）がみられる場合は、プロトンポンプ阻害薬や胃粘膜保護薬の併用が勧められる。一方、高度ADでは高用量（10 mg/day）の使用が推奨される。高度ADとは中核症状が進行した状態で、たとえば、入浴や着衣、トイレなどで直接的な介護が必要となる時期である。長谷川式簡易知能スケールやミニメンタルテストで10点程度が目安となる。

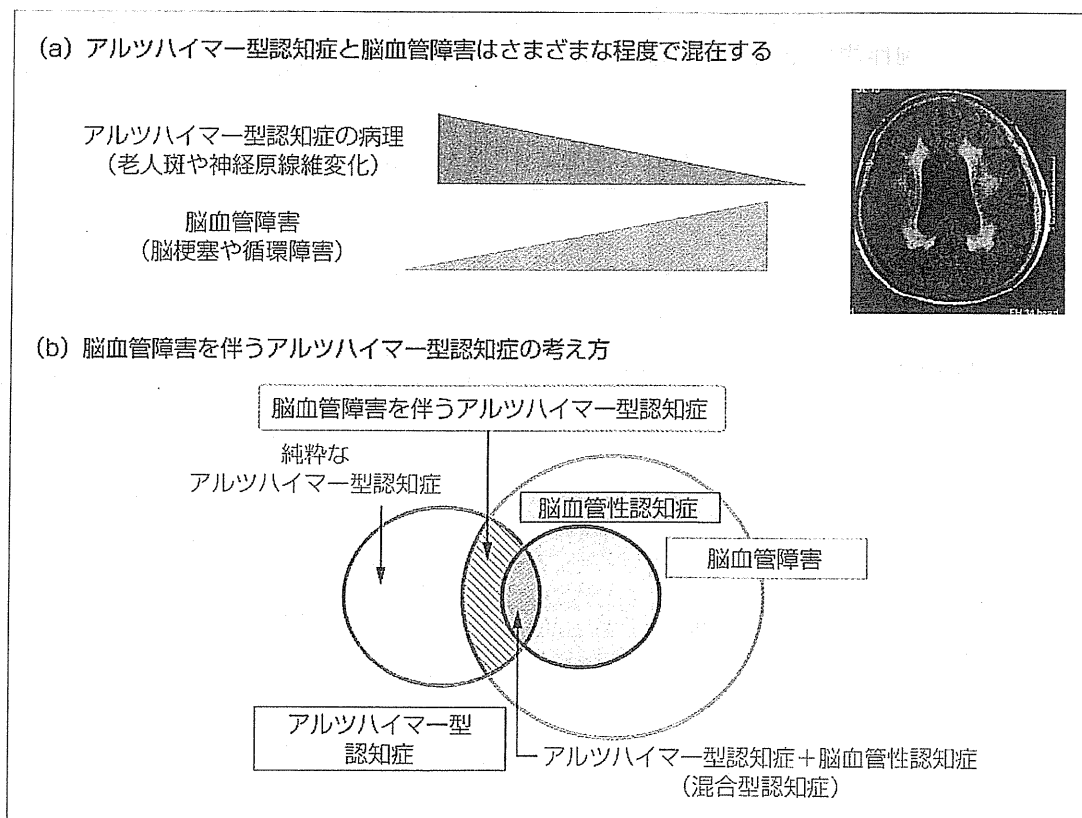
NMDA 受容体拮抗薬：メマンチンはグルタミン酸受容体の一つであるNMDA（N-methyl-D-aspartate）受容体に拮抗して神経細胞を保護する薬剤である。興奮性伝達物質であるグルタミン酸が過剰に働くと神経細胞死につながり、メマンチンはその代謝経路を遮断する。米国ではドネペジルとの併用の有効性も報告されている。おもに肝臓で代謝され腎排泄型の薬剤であり、高度腎機能障害では維持量を10 mg/dayとする。

Ⅲ. 脳血管障害を合併したアルツハイマー型認知症・血管性認知症の治療

これまでの重要なポイント

● 高齢者では、純粋なADやVaDは少数で、実際にはアルツハイマー型認知症と血管性認知症がさまざまな割合で混在している。

高齢者では脳の動脈硬化が進むため、小梗塞巣や虚血性変化がADで



両病変が混在

も出現する。逆に、VaDでも加齢とともに高頻度にβアミロイド沈着がみられ老人斑が出現してくる。つまり高齢者では、純粋なADやVaDは少数で、実際には両病変がさまざまな割合で混在している(図1a)。CKDでは虚血性病変の頻度は高く、脳血管障害を合併したADがより一般的である⁵⁾。AD、VaD、脳血管障害との関係を図1bに示した。

脳血管障害を伴うADの治療

脳血管病変が多発性に認められると、誤ってVaDと診断されているケースがしばしばみられる。脳血管障害を伴うADの患者が、ADとして治療されないケースが問題となる。

出血性病変への配慮

脳血管障害を伴うADの治療に関しては、基本的にはアセチルコリンエステラーゼ阻害薬を投与し、ニセルゴリン(サアミオン[®])、イブジラスト(ケタス[®])などの脳循環改善薬やシロスタゾール(プレタール[®])などの抗血小板薬を併用投与する。血液透析中の患者ではさらに出血性病変への慎重な配慮が求められる。CKDを合併した脳血管障害の治療については、『脳卒中ガイドライン2009』を参考にされたい⁶⁾。

IV. CKDにおける認知症の予防

ここでの重要なポイント

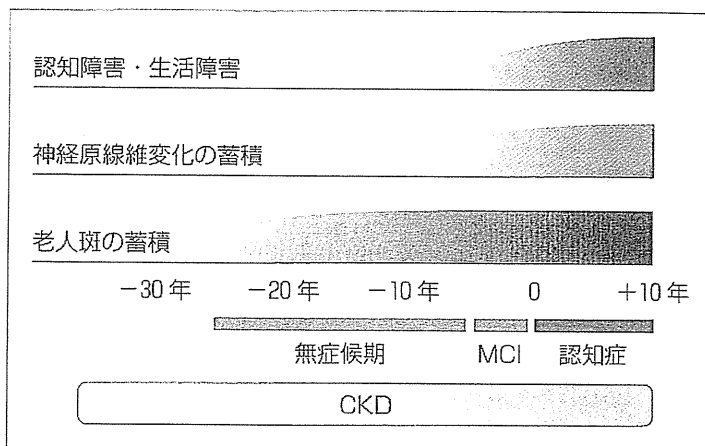
- ADは20~30年の経過を有する疾患であり、50歳頃から生活習慣、生活習慣病を改善することで、高齢になってADの発症を予防できる可能性がある。
- CKDは長期にわたり脳を障害する。認知症予防を見据えたCKDの治療戦略が求められている。

認知症のリスク因子

認知症のリスクとして年齢がもっとも大きい。ADのリスクとして、遺伝の関与は約60~70%、残りの30~40%は環境要因に依存するという。高血圧、耐糖能異常、脂質異常、メタボリックシンドロームは、VaDのみならずADの危険因子でもある。実際、降圧薬を内服することでADの新規発症が抑制されたとする大規模臨床試験の成績が報告さ

降圧薬の内服

図2 アルツハイマー型認知症の進展過程(仮説)



運動療法 されている。運動療法は認知症の発症予防、またいったん発症した認知症でも進展抑制効果が認められる。

MCI 最近、AD の概念が大きく変化している。AD は70歳以降に多く発症するが、脳内の神経病理的变化はその以前から進行している²⁾ (図2)。AD ではβアミロイドが大脳皮質に沈着し、続いて神経原線維変化が形成され、遂には神経細胞が変性脱落する。AD は記憶障害と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 早期には軽度認知障害 (mild cognitive impairment ; MCI) といわれる記憶障害のみの病期があり、すでに老人斑、神経原線維変化の沈着、神経細胞死が生じている。最近の研究により、βアミロイドの蓄積はさらにその数十年前から生じていることが明らかになってきた。つまりAD は20~30年の経過を有する疾患であり、50歳頃から生活習慣、生活習慣病を改善することで、高齢になってAD の発症を予防できる可能性がある。CKD は長期にわたり脳を障害する。認知症予防を見据えたCKD の治療戦略が求められている。

文 献

- 1) Krishnan, A. V. and Kiernan, M. C. : Neurological complications of chronic kidney disease. *Nat. Rev. Neurol.* 2009 ; 5 : 542-551
- 2) Kurella Tamura, M. and Yaffe, K. : Dementia and cognitive impairment in ESRD : diagnostic and therapeutic strategies. *Kidney Int.* 2011 ; 79 : 14-22
- 3) 日本透析医学会統計調査委員会 : わが国の慢性透析療法の現況 (2009年12月31日現在). *透析会誌* 2011 ; 44 : 1-36
- 4) 日本神経学会 監 : 認知症疾患治療ガイドライン. 2010, 93-95, 医学書院, 東京
- 5) Martinez-Vea, A., Salvadó, E., Bardají, A., et al. : Silent cerebral white matter lesions and their relationship with vascular risk factors in middle-aged predialysis patients with CKD. *Am. J. Kidney Dis.* 2006 ; 47 : 241-250
- 6) 脳卒中合同ガイドライン委員会 : 脳卒中治療ガイドライン. 2009, 42-43, 協和企画, 東京

Chronic kidney disease (CKD) is a rapidly growing global health problem. It has been postulated that CKD is an independent risk factor for cognitive decline. Dementia in patients with CKD is associated with a high risk of death, dialysis withdrawal, hospitalization, and disability. There are a variety of risk factors for dementia related to CKD. These include shared risk factors, nephrogenic risk factors, and treatment associated risk factors. Cognitive changes in CKD more typically indicate a combination of Alzheimer's disease and vascular dementia. Preventive strategies targeting vascular risk factor modification and physical and cognitive activity have shown promise in the general population and may be reasonably extrapolated to the CKD population. Further studies are required to establish successful treatments or to prevent cognitive impairment associated with CKD.

Key words : chronic kidney disease (CKD), dementia, treatment, prevention

Summary

Preventative strategy and treatment of demented disorders in chronic kidney disease

Takashi Sakurai* and Kenji Toba*

* National Center for Geriatrics and Gerontology

高齢者の安全な薬物療法 第28回

監修：秋下 雅弘, 葛谷 雅文

臭化ジスチグミン(ウブレチド[®])による
コリン作動性クリーゼを来した
高齢者の1例

櫻井 孝 中田由香子 安田 尚史 岸上 景子
矢谷 宏文 原 賢太 永田 正男 横野 浩一