



認知症の診断と 非薬物性治療について

櫻井 孝 独立行政法人国立長寿医療研究センター もの忘れ外来部長

早期発見のヒントは 家族の気づき

まず、認知症はすでに300万人を超えているといわれるほど、高齢者にとっては“ありふれた病気”であると理解していただくことが重要である。認知症とは、ご存じのとおり、記憶力・構成能力・会話能力などの、いわゆる大脳皮質機能が持続的に障害される結果、今までの生活が維持できなくなった状態である。器質的な疾患のパターンは実にさまざまであって、それが認知症への対応を非常に難しくしている。

こうしたなかでは早期発見が大切で、その際は「家族の気づき」がヒントとなる。本間昭先生（認知症介護研究・研修東京センター長）が示しているように、家族が最初に気づいたエピソードとしては、「同じことを何度も尋ねる」ことが最も多く、「ものの名前が出てこない」、「以前あった興味や関心の低下」、「物のしまい忘れ」などが続く。こうした基本的なことは、先生方もよくご存じだろうと思う。

そして認知症の早期でも、さまざまな生活機能障害が出てくる。例えば、薬や金銭の管理ができなくなったり、一人で外出しなくなったりするケースが多い。家族に対して、「こうした生活障害がありませんか」と聞くことも、早期発見の重要なポイントである。

重要な情報を医師に届けるための スタッフ教育を

そうした結果で認知症を疑った場合も、いきなり神経心理検査を行ってスクリーニングするといった、通り一遍な対応は行わないでいただきたい。確かに、外来で薬を出し続けても高血圧や血糖値が一向に改善されない場合、認知症によってきちんと服薬されていない方もいる。だからといって、いきなり認知症の検査をしましょうなどと切り出したら、最悪の場合、患者は怒って医療から離れていってしまうこともある。

その一方で、外来を担当する医師の多くは非常に多忙であり、認知症ばかりに診療時間を割くことができない現実もよくある。

そこで私は、ぜひ、スタッフを教育し診察以外の場面の情報も集めていただくことを提案したい。例えば、予約日の間違いに気づかずずっと待っている方や、会計の際に小銭を使わず必ず高額のお札で支払う方、タクシーを呼んでおきながら歩いて帰ってしまう方、内視鏡検査の予約当日に朝食を食べて来る方などは、外来待合室で少なからず見かける。ところが、認知症の早期発見につながるそうした貴重な情報は、必ずしも医師のところまで上がってこない。それらをきちんと医師に伝えるシステムをつくるのが、非常に重要だと思う。

その上で、もの忘れが激しいと感じた方には問診をしていただく。多忙な外来では、診察のたびに質問しなくとも、年に数回も聞いていただければ十分である。この際も、「もの忘れをしていますか」などと聞くと、ひどいもの忘れの方は「とんでもない」と怒って帰ってしまうこともあるため、聞き方には工夫が必要である。私が調べたところでは、「だれかにももの忘れを指摘されることがありますか」と聞いて、「はい」と答える方は、認知症の場合が多いようである。

このようにいくつか決まったフレーズを用意して質問すると、多忙な外来のなかでも1分程度で認知症を早期発見できるのではないかと考えている。先生方には、こうした「1分間簡易診断法」の導入も検討してほしい。そこでやはりおかしいと思った場合には、長谷川式やMMSEなどの簡易スケールをやっていただくことが、合理的な道のりだろう。

とにかくもの忘れを疑った場合には、早期に専門病院の外来に紹介していただくこと、そして患者が医療から出ていってしまわないように、きちんとフォローできる体制を構築していくことが重要である。

下位項目のどこで失点したかが 長谷川式のポイント

認知症のアセスメントに関しては、周知のとおり「質問式」と「観察式」がある。前者は長谷川式やMMSEに代表され、本人の協力がどうしても必要となるが、うつや失語によって大きく点数が左右されることなどに留意されたい。また、後者の代表はFASTやOLD（初期認知症徴候観察リスト）であり、この評価には「家族・介護者からの情報」が欠かせない。

このうち長谷川式では、時間見当識・場所見当識を評価し、注意力・記銘力・前頭葉関連機能などを診ていく。また途中で、「桜・猫・電車」の既時再生、遅延再生（短期記憶）を確認する。そして最後に「野菜の名前を10個おっしゃってください」といって、言語の流暢性を検査する。加齢とともに一番落ちやすい機能は記憶であり、アルツハイマー型認知症でも同様である。それに対して言語能力は、加齢しても比較的維持される能力である。代表的な小説を晩年になって残す小説家が少なくなることからもおわかりになるだろう。

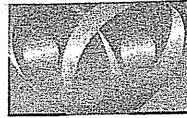
このため言語機能も記憶も落ちている方には脳機能低下を強く疑う。短期記憶が落ちると、それに伴って時間見当識も落ちていく。このため長谷川式では、総得点のみで認知症と診断するのではなく、下位項目のどこで失点したかをしっかりと見ていただくことがポイントである。

「認知症は認知症に合併 することは希ではない」

次が、いよいよ診断である。何よりも問診が一番大事であり、問診だけで診断の7割は完結するともいわれる。

問診のポイントは、①記憶障害があるかどうか、②それが進行性か否か、③そしてIADLが落ちているかどうか——を探ることである。併せて、「本人と家族の話に乖離があるかどうか」を確認することが最も大事な点である。

続いて、一般身体所見や神経学的所見でほかの病気がないかを確認する。血圧と貧血については必ず診ていただきたい。神経学的所見は、多忙な外来で一度にすべてを評価するのは簡単ではないため、系統的なスクリーニングを行い異常がみつければ次回に再検査するといったスタンスで行っ



ている。ここで大事なのは、パーキンソニズムや自律神経症状の有無の診断である。

その上で血液検査・尿検査を行い、“治る認知症”をしっかりと除外する。そして最後に画像診断を行う。これはMRIでもCTでも構わないので、必ず行っていただきたい。脳腫瘍や慢性硬膜下血腫が見つかる場合もあるためだ。

そして、ぜひ覚えていただきたいのは、「認知症は認知症に合併することは希ではない」ことである。認知症の原因は1つではないため、複数の認知症が合併するのはおかしなことではない。アルツハイマー型認知症と血管性認知症が合併した混合型認知症もあるし、レビー小体型認知症と血管性認知症が合併するのもめずらしくはない。アルツハイマー型認知症に正常圧水頭症が合併することもある。

これらの診断は非常に難しいが、例えば、アルツハイマー型認知症に正常圧水頭症が合併している場合は、正常圧水頭症だけでも治療すれば、歩行障害や記憶力が一部回復することもある。また、アルツハイマー型認知症と、甲状腺機能低下症などの“治る認知症”が合併しているケースも少なくない。今日お集まりの先生方には、画像診断や問診を通じて合併症をしっかりと見極め、適切な治療を行っていただくことを願う。

老年期に頻度の高い3つの認知症

老年期に頻度の高い認知症としては、アルツハイマー型認知症と脳血管性認知症、レビー小体型認知症の3つが挙げられる。

アルツハイマー型認知症は、何といても記憶の低下に始まってゆるやかに進行し、神経症状には特別な異常が出てこないのが特徴である。日々

の臨床現場におけるアルツハイマー型認知症の診断では、最初から画像に頼るのではなく、症状の進行について問診で聞き、それを神経心理検査で確認した上で、経過と画像から判断していただくことが大事だと思う。

次に脳血管性認知症だが、これは診断が非常に難しく、判断に迷うことも多い。

脳血管性認知症の診断の難しさは、いわゆる症候群である点にある。そのため梗塞が多発しているとか、海馬・角回・視床など脳機能の重要な部分が限局に梗塞があるなどの解剖学的な特徴を頭に入れて画像を診ることが求められる。ラクナ梗塞や白質病変を伴う頻度は高いが、白質病変が多い方でも症状が出ない場合もある。

脳血管性認知症の診断の考え方としては、認知症があり、大脳皮質機能の低下を確認し、脳血管障害を画像で診る。両者には関連があって、認知症は脳血管障害発症後3か月以内という時間的関連も必要である。

そしてレビー小体型認知症であるが、代表的な症状としては、注意や覚醒レベルの変動を伴う認知機能の動揺があることや、現実的で詳細な幻視が繰り返すこと、パーキンソニズムが出現することなどである。また、RBD（REM睡眠行動異常：悪夢を伴う大声や体動）、抗精神病薬に対する感受性の亢進などの示唆的症状も特徴的である。

さらに、繰り返す転倒・失神、一過性の意識障害、自律神経障害などの症状も出てくる。例えば、お風呂から上がったときに倒れ、意識がないため脳梗塞を疑って救急搬送すると、途中で目覚める——といったことを何度も繰り返すのが典型的なパターンである。

レビー小体型認知症の診断においては、アルツハイマー型認知症以上に、他の認知症の鑑別を要

する。特に、薬剤の副作用としてのパーキンソン症候や血管性障害に留意してほしい。レビー小体型認知症の治療では薬剤過敏性に注意が必要で、特に抗コリン作用のある薬剤は基本的に用いていない。私は抑肝散を除き、基本的に強い薬剤は使わないようにしている。

「患者の視点から考える」

こうして早期診断ができる、「その後どうするのか」が課題になる。例えば、アルツハイマー型認知症の場合には、アリセプト®で38週間は維持できるとされているが、いずれの認知症についても、これといった具体的な治療法は確立していないのが現状である。

こうしたなかで私は、最近では「患者の視点から考える」ことに努めている。認知症の患者は、認知機能障害・IADL障害・ADL障害・失認・失行・失語などの中核症状があり、BPSDや神経症状がその周囲をぐるっと囲んでいるような状況にある。実際、もの忘れをした患者とのトラブルに困った家族が、「お父さんが最近怒りっぽくて」などと訴え、外来受診してくるのはよくあるケースである。これも1つのBPSDであると捉えてよい。

なぜこうしたことになるのかを患者本人の視点から見ると、やはり早期の場合には、記憶が薄れてきていることを本人がきちんと自覚しているのだろう。不安を募らせ、できていたことができないうらみやいら立ちを感じているなかで、周囲から頭ごなしに理解のない言葉を浴びせられたら、自尊心が傷つけられて怒るのも当然だ。

一方で、こうした早期は、家族もまだ認知症を受け入れていない段階である。そのため「先日まであんなにしっかりしていた夫が同じことばかり

繰り返して、嫌がらせをされているようだ」などと感じつつも、「叱咤激励すれば、また元気になってくれるんじゃないか」といった気持ちから、つい言葉がきつくなっている場合が少なくない。

こうした個々の患者・家族の詳細な話をしっかりと聞かなければならないが、前述したように多忙な病院外来ではそれは簡単ではない。そこで私はチーム医療の一環として、まずは看護師に本人と家族からの話を個別に聞き取ってもらっている。そこで互いのすれ違いの原因を明らかにし、後日、診断がついたところで私から改めて説明する。すると家族も納得されて、患者との関係もその後の治療もスムーズになるといった経験を得ている。先生方にも、本人はもちろん、BPSDによって疲労している家族にも十分にご配慮願いたい。

薬物治療にとって 今年の特筆すべき年

さて、今年は今までアリセプト®しかなかったアルツハイマー型認知症の治療薬が、新たに3つ追加される特筆すべき年である。すでに出ているレミニール®のほかに、東日本大震災の影響で発売が延期されていたメモリー®は6月に上市され、リバスチグミンも7月に発売予定である。そしてこれまで大きく貢献してきたアリセプト®にも、この秋には三十数社からジェネリックが出るという。薬価の問題がクリアされるため、より広い現場で使っていただけたらと思う。

このうちメモリー®は、神経のNMDA受容体を阻害する薬で、アセチルコリン分解酵素阻害薬である他の3剤との併用が認められている。また、リバスチグミンは唯一のパッチ剤であり、誤嚥性肺炎で経口薬を飲みにくい方などにはよい薬かと思う。



これら以外に、銀杏の葉エキスの使用について、皆さんもたびたび聞かれることがあると思う。確かに、海外では医薬品として認められてもいるが、データが非常にばらついている。特に、悪化するケースが見られるのが気になる。このため私はすでに服用している方には、「一旦、やめましょうか」とお話ししている。

アルツハイマー型認知症に対してアリセプト®を使った場合は、認知機能が改善もしくは維持できる例も多い。また投与前後の比較では、認知機能だけではなく、意欲の指標が回復するといったこともある。薬物治療については、これらも含めて考えていくことが大事である。

いずれにしても、前述したように「患者目線で考える」ことが肝要である。家族は、認知障害の症状の進行を薬でコントロールすることや、生活の質を落とさないような介入をすること、転倒・誤嚥・失禁などの、“手のかかる老年症候群”を何とか先延ばしにしたり治療したりすることなどを望んでいる。また、介護負担の軽減を図るために、近所でどのようなサービスが利用できるのかを知りたいとか、内科の疾患が合併したときはすぐに入院させてほしいといった要望も持っている。

そうした家族の思いを支えるためにも、全国に認知症疾患医療センターを整備する方針が打ち出され、当国立長寿医療研究センター「もの忘れセンター」もその1つとして機能している。全国的な整備にはまだ時間がかかる模様であるが、われわれは比較的恵まれたマンパワーのもと、あらゆる患者の要望に応えるべく、コストパフォーマンスなども含めた検証を進めている。

抑肝散は「持ち越し効果」にメリットがある

それから非定型抗精神病薬のことをお話ししたい。これに関して、死亡リスクが上昇するというFDA（アメリカ食品医薬品局）の報告はご存じだと思う。また、この報告以前から、非定型抗精神病薬を使うと転倒が多いことがデータで示されている。

こうしたなかでの1つの可能性として私は、国内でのランダムスタディを終えている抑肝散を紹介したい。抑肝散を1日3回、あるいは2回飲んだ結果、MMSEの成績は改善しなかったが、ADLと行動障害に改善を認めたのである。特に、観察式の評価尺度であるNPIスコアで見ると、妄想・幻覚・興奮・易刺激性などの陽性症状がよくなる。

さらに他の研究では、抑肝散を4週間飲み続け、その後の4週間は休薬しても効果が持続する「持ち越し効果」のあることが示されている。薬を飲ませ続ける介護者の負担を、休薬期間は軽減できる。また、抑肝散で認知症の方が落ち着くことで、介護者や施設スタッフなど周囲の対応も冷静になるなどして、よりよい関係を築いていくきっかけになることも期待される。

何より認知症の方のADLを下げないことが大切であり、抑肝散は非定型抗精神病薬のように転倒リスクを増やさない点が推奨できる。低カリウム血症などの副作用もあるが、血液データを見ればコントロールできる。比較的使いやすい薬である。

認知症短期集中リハビリで 老健施設本来の役割発揮を

そして認知症短期集中リハビリである。認知機能訓練のエビデンスについては、米国精神神経学会のしっかりとしたデータが出ている。それによると、①介護者の教育をすると、在宅復帰が進んだり入所が減少したりすること、②行動異常に対する介護者の対処訓練が有効であること、③運動療法は認知機能の低下を抑制してくれること——は「エビデンスレベルA」として有効性が確立されている。

全老健ではこれらを踏まえて、平成17年度から研究事業を行い、意欲の指標（起床・挨拶・食事など）・活動（会話・片づけ・外出など）・ADL（Barthel index）や、長谷川式の点数の有意な改善などを証明してきた。

特に、周辺症状の改善では、非定型抗精神病薬や漢方薬に匹敵する効果を示し脚光を浴びた。改めて言うまでもなく、周辺症状が増えると介護負担も増加するという正の相関にある。すなわち、精神行動症状を減らして介護負担を軽くできる認知症短期集中リハビリは、老健施設本来の役割である在宅復帰支援の面からも、非常に大きな意義を持つ。

「脳機能をあきらめない」という 認識で相対する

ここで改めてアルツハイマー型認知症の特徴について言及しておきたい。私たちは従来、アルツハイマー型認知症の多くは70歳以降に発症し、次第にADLを失いながら約10年で亡くなっていくものと捉えてきた。しかし、どうも老人斑はその数十年前から蓄積してきているようだということが

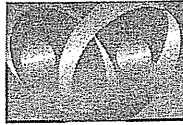
がわかってきたのである。アルツハイマー型認知症は10年程度の病気ではなく、実に20年～30年もの非常に長期にわたる病気であるということだ。

すなわち、われわれが診断しているのは、おそらく病気の後半3分の1くらいの部分であり、そこで初めて症状が出て、検査をし治療しているのであると、こう捉えて患者に向き合っていただくことが大切である。

特に申し上げたいのは、さまざまなBPSDが増える認知症の進行期についてで、これは30年にも及ぶ長いスパンのなかの本当に最後の数年間であり、この時期には脳萎縮もしっかりあるし、もちろんすべての病理変性は完成している段階である。それにもかかわらず、老健施設が行っている短期集中的な認知リハビリをすると、先ほどお話ししたような回復をする。まさに驚きである。だから早期発見も大事だが、「脳機能をあきらめない」という認識をわれわれがしっかりと持って、認知症の方に相対することが重要である。

認知症に関しては進行を止める治療薬がない現状であり、何と言っても予防が重要である。認知症の発症に関しては、遺伝子要因が大きくかわることはもちろんだが、一卵性双生児の一方がアルツハイマー型認知症になり他方が発症する確率は、60%～70%というデータがある。すなわち、残りの30%～40%は環境因子などによるわけだ。特に、高血圧や糖尿病のメタボリックシンドロームのインパクトが強いとされる。

一方、防御因子としては、やはり認知症を発症する以前の50歳代～60歳代の生活習慣や、高血圧・糖尿病などの生活習慣病をきちんとコントロールし、しっかりと認知機能・脳機能を上げておくことが大事である。アルコールに関しても、まったく飲まない方よりは少し飲む方のほうがよい



といわれ、ヨーロッパのデータでは「1日2ショット」程度、特に赤ワインのポリフェノールがよいとされている。

認知症の予防に関して、エビデンスがはっきりとしているのは運動である。私はよく、「雨の日以外は、1日30分歩いてください。できれば50分を目標に歩いてください。有酸素運動で、急がなくて結構ですから毎日歩いてください」と話している。こうしたことが認知症の発症予防、あるいは進展予防の可能性を高める。たとえ発症された場合でも、運動機能を向上させることは認知症の進展抑制にも役立つため、皆さんの施設のプログラムにもぜひ取り入れていただきたい。

家族には認知症の本質を説明し 具体的なアドバイスを

最後に介護の話をしていただく。今まで多くの医師は深く考えてこなかった領域だが、やはり患者の周辺症状のコントロールの仕方を家族に指導する上では欠くべからざるテーマである。

例えば、認知症の方には「置き忘れ」という行動がある。認知症の方も、印鑑はいつもここに置くということはちゃんと覚えているが、それをとられたら困るなどと考えて、別のところに移してその場所を忘れてしまう。「移した行為が記憶として抜ける」のである。

この場合、本人は「ここにある」と頭に残っている「いつもの場所」をいくら探しても見つからないから、「おかしい、だれか泥棒でも入って持っていっていったのでは」という発想になる。家族はそれを見て、「やっぱりお父さんはおかしくなっちゃった」などと捉えるのである。

認知症では、こうした「家族と本人の齟齬」が出てくる。「お父さん、さっきもおかしなことを言ったよ」と家族に言われると、必死に探しても見つからない本人は、自分がミスをしたと気づいたとしても「そこまで言わなくてもいいじゃないか」などと思い、もの忘れをしたという恐怖が募ってくることもあって、次第に会話が少なくなってしまう。

だからわれわれ医師をはじめとした医療者は、認知症の本質や行動の背景などをきちんと家族に説明し、具体的な対応を指導することが大切である。私は、記憶障害であれば、まず「ありふれたよくある病気です」と切り出し、あまり個別のエピソードにこだわりすぎないようにして、ほかの話題にうまく転換するとよいことや、本人の馴染みの所有物を置くなどして記憶を助けるのも1つの方法であるなどと話している。

興奮に対しては、介護者が冷静な態度で接し、話題を変えて気分を逸らす。ふいに外へ出て行ってしまう方に対しては、「そこには行くな」と強引に連れ戻そうとするのではなく、一緒に外に出て見守っていただければよい。すると大概の場合は、しばらくすると落ちついて戻ってきてもらえる。

とにかく家族に対しては、悩みの本質的な要素を聞き取って、対処法・解決法を個別にアドバイスしていただくことが重要である。

認知症は、発症から終末期に至るまでの間にさまざまな課題が生じるが、認知症短期集中リハビリや薬物の介入を行いながら、日々老いていく認知症の方の穏やかな暮らしを支えていただきたいと思います。

糖尿病と認知症—血管性認知症

KeyWords

- 糖尿病
- 血管性認知症
- cerebral small vessel disease
- ラクナ梗塞
- 治療

Author 櫻井 孝*

*国立長寿医療研究センター病院もの忘れセンター

Headline

1. 糖尿病は脳卒中および血管性認知症 (VaD) の危険因子である。
2. 糖尿病に認知症が合併するとその管理は極めて困難となる。認知症を早期に診断し治療を行うことが重要である。
3. 糖尿病の脳血管障害は、大血管症としての cerebral large vessel disease と、皮質下病変をきたす small vessel disease (SVD) に分けられる。
4. 高齢者では純粋な血管性認知症や Alzheimer 型認知症 (AD) は少数で、実際には両病変が様々な割合で混在する例が多い。
5. 糖尿病における脳梗塞の発症予防には、糖尿病を含む危険因子 (高血圧、脂質異常症、肥満、喫煙) を包括的にコントロールすることが重要であるが、チアソリジン・抗血小板薬に新たなエビデンスが集積されている。

糖尿病の剖検脳における脳血管障害の特徴

Alex らの報告では、糖尿病の脳では、小軟化巣が多いことが記載されており、血管の内皮増殖性変化は2.5倍多いことが示されている¹⁾。また Aronson らの報告では死にいたる大梗塞は非糖尿病に比べて差がなく、小梗塞、多発性梗塞が多いとされる²⁾。わが国の Kameyama, Utaka らのレポートでも、糖尿病では脳出血は少なく、脳梗塞で中・小梗塞および多発性梗塞が多く、死因とならない梗塞や無症候性病変が多いことが報告されている³⁾。

糖尿病の脳卒中・血管性認知症に対するリスク

これまでの前向き疫学研究では、糖尿病の脳卒中に対する相対危険は2~3倍程度である⁴⁾。糖尿病では脳梗塞の再発率も高い⁵⁾。

脳梗塞の病型別頻度では、以前は男性、女性ともラクナ梗塞が多かったが、近年になってラクナ梗塞が減少し、アテローム血栓性、心原性塞栓症が増加している。病型別のリスクファクターでは、いずれの病型でも高血圧が最も多い危険因子であり45~70%程度を占める。次いで糖尿病が16~30%を占め、脂質異常がこれに次ぐ⁶⁾。

血管性認知症 (vascular dementia; VaD) に対する糖尿病の相対危険を検証した疫学研究の結果を表1にまとめた⁷⁾。相対危険は2~3倍程度であり、統計学的にも有意であるとするものがほとんどである。糖尿病が VaD の危険因子であることはコンセンサスを得たといえる。

血管性認知症の病型・診断基準

VaDは脳血管障害に起因した認知症の総称名である。つまり単一疾患ではないため、病因、病態、臨床症候、経過が多様である。診

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 Hassing	SMR 1.6 (1.3~2.0)	1.2 (0.8~1.7)
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 Hassing	HR 4.2 (2.2~8.3)	HR 3.4 (1.7~6.9) 2.5 (1.4~4.8)

(文献7)より改変)

- ① 多発梗塞型(多発梗塞性認知症)
皮質, 皮質下領域の大・中梗塞の多発
- ② 限局梗塞型
視床, 海馬, 角回などの単発梗塞による
- ③ 小血管障害型(皮質下性)
a) 多発小梗塞型
b) Binswanger型
- ④ その他

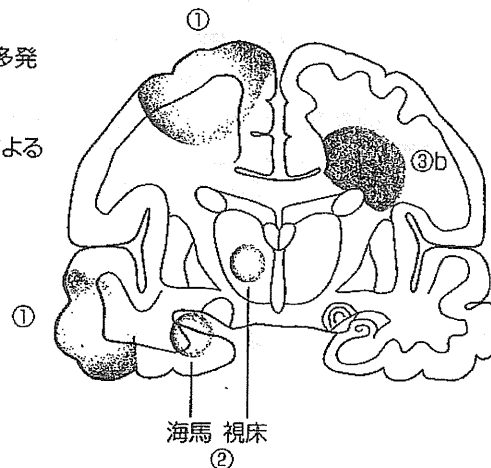


図1 脳血管性認知症の分類

断のポイントは,

- ①脳血管障害発症と認知症発現との間に時間的関連がある。
- ②脳血管性病巣が認知症の責任病巣となりうる部位に相応の大きさと広がりをもつことである。

病型分類を図1に示した。広範, 多発梗塞型, 多発小梗塞型または Binswanger 型, 限局性梗塞型(海馬, 視床, 角回など), 出血性病変型, その他に分類される。

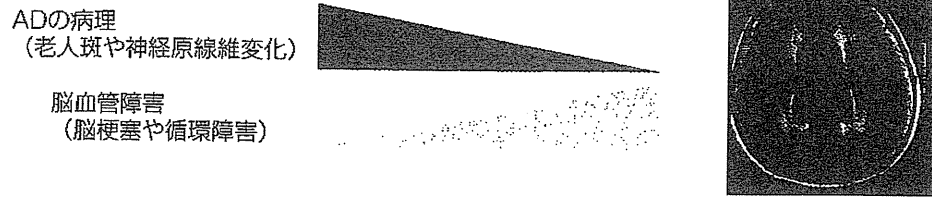
脳血管病変を伴うADについて

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 Alzheimer 型認知症

(Alzheimer disease; AD)でも出現する。逆に, VaDでも加齢と伴に高頻度に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, 実際には両病変が様々な割合で混在している(図2A)。糖尿病では虚血性病変の頻度は高く, 脳血管障害を合併したADが多い。AD, VaD, 脳血管障害との関係を図2Bに示した。

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。

A: ADと脳血管障害は様々な程度で混在する



B: 脳血管障害を伴うADの考え方

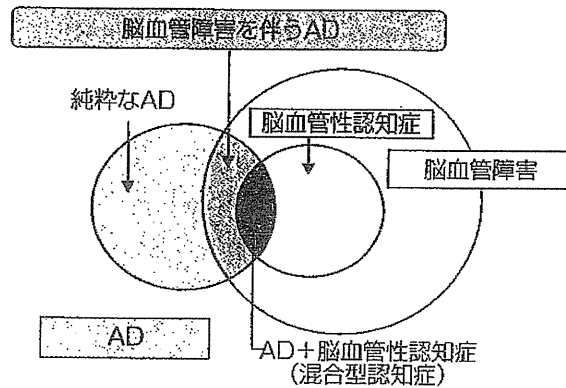


図2 ADと脳血管性認知症の境界
AD: Alzheimer disease

糖尿病の皮質下病変

1. ラクナ梗塞

ラクナ梗塞は、直径が1.5 cm以下の小梗塞で、大脳基底核、視床、内包、放線冠、橋などの穿通枝領域に生じるものと定義される。その発症機序については、

- ①小動脈の硝子変性 (lipohyalinosis),
 - ②小粥腫 (microatheroma),
 - ③穿通枝近位部である主幹動脈かその分岐部に存在するアテローム血栓 (branch atheromatous disease; BAD) による穿通枝動脈の閉塞,
 - ④主幹動脈,
 - ⑤心臓からの微少血栓による塞栓性機序,
- が指摘されている。

lipohyalinosisは高血圧と関連が強く5 mm以下の梗塞を生じる。一方、microatheromaは10 mm以上の病変を形成することが多い。脳画像上、et crible (血管周囲腔拡大)との鑑

別が重要である。

糖尿病とラクナ梗塞との関連については、関連あり、関連しないという報告が混在している。van Hartenのメタアナリシスによると、糖尿病とラクナ梗塞には有意な関連が認められ、その相対危険は1.3~2.3倍であった(表2)⁸⁾。

2. 糖尿病と大脳白質病変

大脳白質病変 (white matter lesions; WMLs) はMRIの進歩とともに明らかになってきた病変である。WMLsは脳卒中発症のリスクとなることが重要で、特にラクナ梗塞が多い。MRIで観察される白質病変は、Fazekas分類に沿って解析されることが多く、深部白質病変 (deep white matter hyperintensity; DWMH) と脳室周囲高信号 (periventricular hyperintensity; PVH) に分けられる⁹⁾。MRIでは、ラクナ梗塞と同様にT2画像で高信号であるが、T1画像で等信号として観察される。WMLsの病理は、DWMH、PVHともに、ミエリン皮薄

表2 糖尿病とラクナ梗塞 (メタアナリシス)

	脳画像	報告数	対照 (人数)	糖尿病 (人数)	オッズ比 (95%信頼区間)
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)

(文献8)より改変)

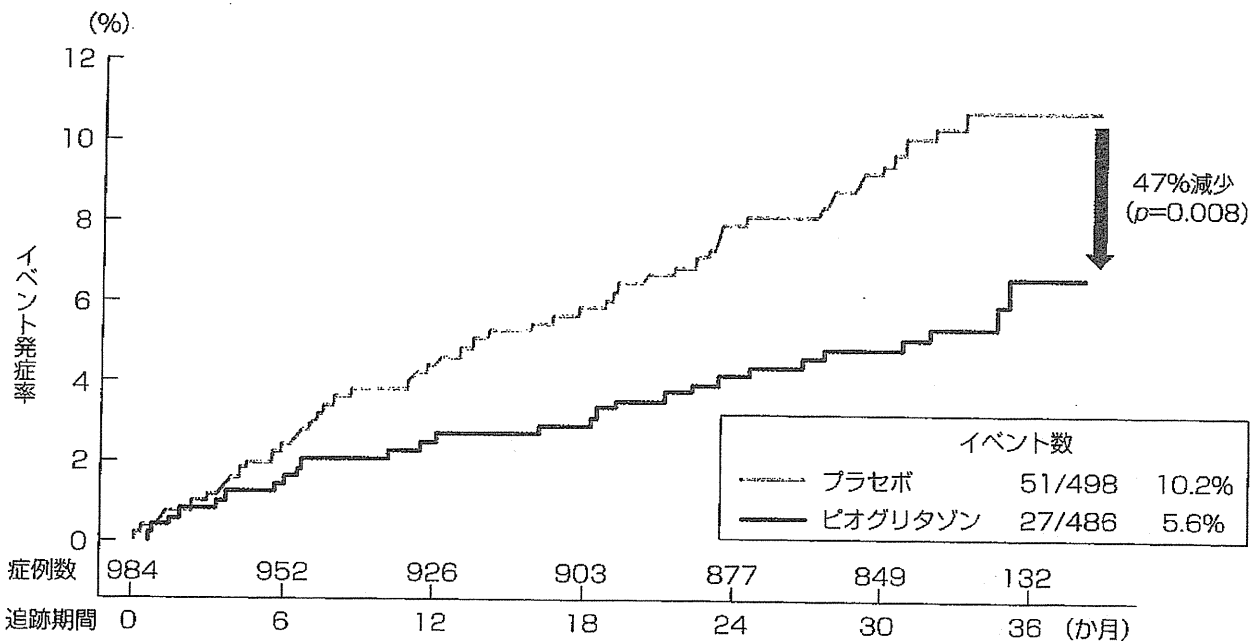


図3 PROactive-脳卒中中の再発
(文献10)より改変)

化(脱髓), 血管周囲腔拡大, 虚血, グリオシスなどが混在した病態と考えられる。WMLsの多くは虚血性循環障害であり, その病巣は穿通枝動脈のより遠位部と考えられている。

WMLsの危険因子として年齢血圧異常(高血圧)の関与が知られているが, 糖尿病との関与は明確でない⁸⁾。

治療と予防

1. 糖尿病における脳梗塞の治療

糖尿病における脳梗塞の発症予防には, 糖尿病を含む危険因子(高血圧, 脂質異常症, 肥満, 喫煙)を包括的にコントロールすることが重要である⁴⁾。UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) 34では, 血糖のコントロールに加えて, 血圧を厳格にコントロールした群は, 緩やかなコントロール群に

比べて、脳卒中が44%減少した。糖尿病では降圧目標は低めにしたほうがよいと考えられており、わが国の高血圧治療ガイドライン2009では糖尿病の降圧目標は130/80 mmHg未満とされる。また糖尿病における脳卒中発症予防には、スタチンによる脂質管理が有効であることが示されている。

PROactive (PROspective pioglitAzone. Clinical Trial In macroVascular Events) では、糖尿病の治療介入による脳梗塞の再発予防効果が示された。脳卒中の既往のある約1,000名の2型糖尿病で、ピオグリタゾンとシロスタゾールを二重盲検下で含む糖尿病治療を行い、血清治療や血圧の管理などすべての最適な治療を行ったところ、ピオグリタゾン群は3年間の再発リスクを47%有意に低下させたという (図3)¹⁰⁾。

ラクナ梗塞に対する抗血小板薬療法の有効性については、わが国のShinoharaらのデータがある⁵⁾。Cilostazol Stroke Prevention Study (CSPS) は、症候性脳梗塞患者約1,000人の2次予防について、シロスタゾール (200 mg/日) の効果を調べた。脳卒中の年間再発率は、糖尿病では9.4%、非糖尿病では4.7%であり有意に高い結果であり、糖尿病は高血圧とは独立した危険因子であった。シロスタゾールの予防効果をみると、相対リスクの減少は、41.7%であり、ラクナ梗塞を有する患者での再発予防が43.4%で有意な低下を示した。糖尿病を有する患者のみで検討すると、シロスタゾールを用いると、再発率は非糖尿病と同程度にまで改善したという。

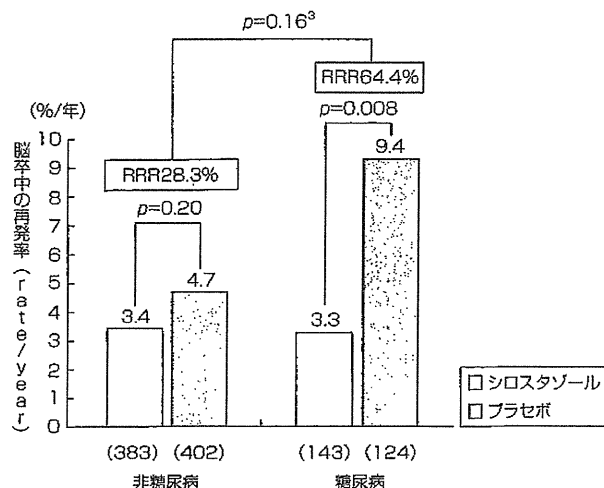


図4 糖尿病の脳梗塞再発率 (CSPS)
CSPS: cilostazol stroke prevention study
(文献5)より改変)

まとめ

糖尿病はアテローム血栓性梗塞のみならず、ラクナ梗塞のリスクでもある。糖尿病はSVDを加速させる可能性があり、頭部MRIでの的確な診断が必要である。糖尿病の脳梗塞発症抑制には、血糖コントロールのみならず、高血圧、脂質異常などを包括的に管理する必要がある。脳梗塞の再発予防にはピオグリタゾンの有効性が示されている。一方、ラクナ梗塞の治療には、糖尿病でもシロスタゾールの効果が期待される。

多臓器にわたる糖尿病性血管合併症、出血性病変を十分に勘案した上で、脳梗塞予防のための積極的な治療的介入を行うことで、糖尿病患者のQOL維持が望まれる。

- 文献 1) Alex M, et al.: An autopsy study of cerebrovascular accident in diabetes mellitus. *Circulation* 25:663-673, 1962
- 2) Aronson SM: Intracranial vascular lesions in patients with diabetes mellitus. *J Neuropathol Exp Neurol* 32:183-196, 1973
- 3) Kameyama M, et al.: Diabetes mellitus and cerebral vascular disease. *Diabetes Res Clin Pract* 24 (Suppl.):S205-208, 1994
- 4) 日本脳卒中学会 脳卒中合同ガイドライン委員会 (編): 脳卒中治療ガイドライン2009. 共和企画, 2010 [http://www.jsts.gr.jp/guideline/025_026.pdf]
- 5) Shinohara Y, et al.: Antiplatelet cilostazol is beneficial in diabetic and/or hypertensive

- ischemic stroke patients. Subgroup analysis of the cilostazol stroke prevention study. *Cerebrovasc Dis* 26:63-70, 2008
- 6) Kimura K, et al.; Japan Multicenter Stroke Investigator's Collaboration. Analysis of 16,922 patients with acute ischemic stroke and transient ischemic attack in Japan. A hospital-based prospective registration study. *Cerebrovasc Dis* 18:47-56, 2004
 - 7) Biessels GJ, et al.: Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol* 5:64-74, 2006
 - 8) van Harten B, et al.: Brain imaging in patients with diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 29:2539-2548, 2006
 - 9) Fazekas F, et al.: MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol* 149:351-356, 1987
 - 10) Wilcox R, et al.; 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). *Stroke* 38:865-873, 2007

著者連絡先 (〒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病院もの忘れセンター 櫻井 孝

講演 1

比較的マイルドな糖尿病管理を行う

櫻井 孝

国立長寿医療研究センター病院もの忘れセンター外来部長

●はじめに

筆者は、認知症を合併した高齢者糖尿病では「比較的マイルドな糖尿病管理を行う」という立場で述べる。糖尿病の認知障害、認知症の研究についてはこの10年で多くの進歩がみられ、まずこれらの知見を整理したい。

1997年のStrachanらのレビューによると¹⁾、高齢者糖尿病では認知症が合併していなくても脳機能はやや低下することが知られ、記憶、注意力、前頭葉関連機能などの低下が多いとされる。糖尿病による認知機能低下は、何となくボーとしていて反応が遅いといった、軽いもの忘れが中心であり、糖尿病の治療自体を妨げるほどのものではない。このため、多くの関心を集めることはなかった。

●糖尿病による認知障害を来す機序

糖尿病による認知障害を来す発症機序は、血糖などの糖尿病の指標、血管病変や海馬の萎縮といった形態異常と認知機能低下を階層的にとらえる必要がある。この中で、高血糖は認知機能を直接低下させ、いわゆる慢性高血糖による代謝性脳症といえる。

この代謝性脳症の高血糖の閾値について、健康人で脳機能の変化を調べた研究がある²⁾。グルコースクランプ法による4.5 mM(80 mg/dL)、16.5 mM(300 mg/dL)で心理検査の結果をみると、高血糖では情報処理速度、ワーキングメモリー、注意などで低下がみられる。つまり、血糖が300 mg/dLを超えると脳機能は可逆的に低下する(表1)。

次に、2型糖尿病患者における高血糖の認知機能への影響をみた報告では³⁾、36例の2型糖尿病患者で血糖自己測定を繰り返し行い、その都度、携帯のコンピュータを用いて心理検査を行っている。血糖が15 mM(270 mg/dL)を超えると、語想起、引き算課題のスピードが可逆性に低下している。このことから、高血糖により認知障害は可逆性に低下し、270~300 mg/dL程度が認知障害の閾値であることが示唆される。

図1は、健常群、糖尿病のみ群、早期アルツハイマー型認知症(AD)群、糖尿病+AD合併群のMMSEの下位項目の特徴を比較したわれわれの研究である⁴⁾。対象のMMSEの総点は、いずれも24点以上である。健常群でも遅延再生の成績は2/3点程度、100-7の計算が4/5点程度であり、その他の項目ではほぼ満点であった。糖尿病群になると、注意計算で有意に低下がみられ、AD群では遅延再生、時間見当識に有意な低下が認められた。また糖尿病+AD合併群のMMSEプロフィールは糖尿病群とAD群の低下を重ねたパターンを示した。以上の結果より、糖尿病+AD合併群では、適正に糖尿病を管理することで、注意障害などの認知機能低下の一部が改善する可能性が想定される。

また、24時間血糖モニタリングにより、日内ブドウ糖の変動(glucose excursion)が評価できるようになり、血糖の変動幅をMAGEで表すと、MMSEの点数などと強い逆相関を示すことが報告されている⁵⁾。

●糖尿病は認知症のリスクである

多くの疫学研究により、糖尿病は認知症のり

表1 急性高血糖と認知機能
高インスリングルコースクランプ法

	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*

(文献2より改変引用)

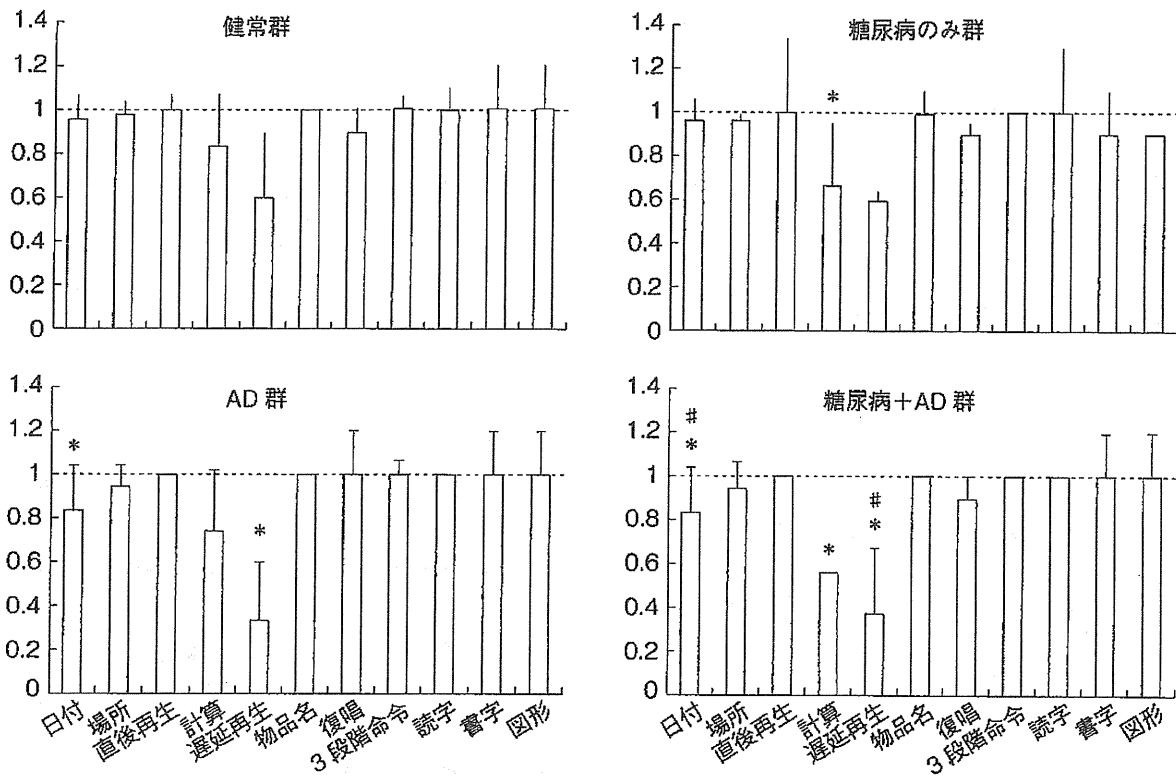


図1 ADを合併した糖尿病のMMSEの特徴(文献4より引用)

スクであることが明らかになってきた。最近のメタアナリシスでは、高齢糖尿病患者(65~75歳)の認知症発症リスクは約1.6倍で、血管性認知症(VaD)のみならずADのリスクでもあることが示されている⁶⁾。ただし、これらは年齢依存性で85歳以上ではエビデンスがない。

糖尿病に認知症が合併する機序として、血管性の要因と代謝性の要因がある。代謝性因子として、インスリン抵抗性が老人斑の形成に独立した危険因子であることが2010年の久山町研究で示された⁷⁾。135例の剖検脳(生前に75g糖負荷試験を行った者)での老人斑の検討で、

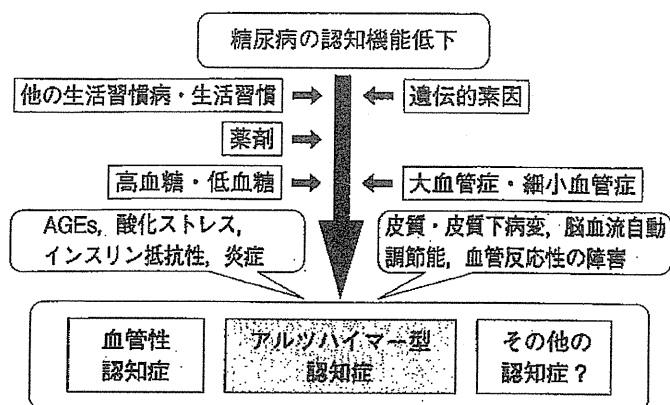


図2 糖尿病における認知症の発症機構

2時間後の高血糖, fasting インスリン値, HOMA-IR 指標が独立した老人斑の危険因子であることが明らかになった。

さらに, HbA1c が1%増加するごとに MCI や認知症の相対危険の上昇は約 1.5 倍になること, また2回以上の重症低血糖の既往があると認知症発症が約2倍になるなど, 高血糖, 低血糖, 高インスリン血症, 血管障害が認知症発症に及ぼす危険因子となり, 認知症が多くなることが報告されている⁹⁾。

以上から, 糖尿病における認知症の発症機序をまとめると, 糖尿病の認知機能低下に他の生活習慣病, 遺伝的素因, 薬剤などの修飾があり, さらに高血糖・低血糖などの代謝性要因, また脳の大血管症, 細小血管症による血管性の要因が重なり合って, 様々な病型の認知症の病変を加速すると考えられる(図2)。

●糖尿病に合併した認知症治療をどうするか

糖尿病に合併した認知症の治療について, これまでの研究では糖尿病合併例では認知症の進行が早い, 変わらない, あるいは遅いとするものがあり, 筆者もそれぞれの経過を示す症例を経験している。これらの相違は, 患者の年齢, 認知症の病態, 糖尿病の重症度, 血管合併症, 低血糖, 治療方法などが影響すると考えられる。

臨床経過が多様である原因の1つに治療法の違いもある。岩本らはインスリン抵抗性改善薬ピオグリタゾンが糖尿病にADが合併した症例で, 6カ月後に改善がみられたと報告してい

る⁹⁾。しかし, チアゾリジンのADに対する長期効果は多くのスタディがあるが, いまだ一定の結論に至っていない¹⁰⁾。

ADの脳病変の特徴は, 老人斑, 神経原線維変化, 神経細胞の脱落であることは周知のとおりであるが, ADの進展に関する概念が変わりつつある。ADは, 認知障害により生活障害が生じることで診断される。通常は70歳以降に発症することが多いが, AD病理は, MCIの段階で既に存在しており, 最近の研究からアミロイドβの蓄積は発症の数十年前の無症候期から起こっていることがわかってきた(図3)¹¹⁾。この数十年という期間は, わが国でも肥満の増加に伴い, 高インスリン血症が進行する時期に重なっており, 高齢になって糖尿病にADが多く合併することに関連するものと思われる。それを抑制する薬剤として, 先述したチアゾリジンは有効なのかもしれない。

一方, いったん病理が完成して認知症として発症した段階では, これらの病変がほぼ出揃っているため, この時点でアミロイド代謝を抑制しようとしても難しい。それよりも酸化ストレスや炎症のような認知症の促進因子の抑制が重要である可能性が考えられる。ここで, 糖尿病をどのように管理すべきかが問題となる。

●糖尿病をどのように管理すべきか

1. 神経細胞死の評価法

われわれは高血糖, 低血糖が神経細胞死にどの程度関与するかについて動物実験を行った。

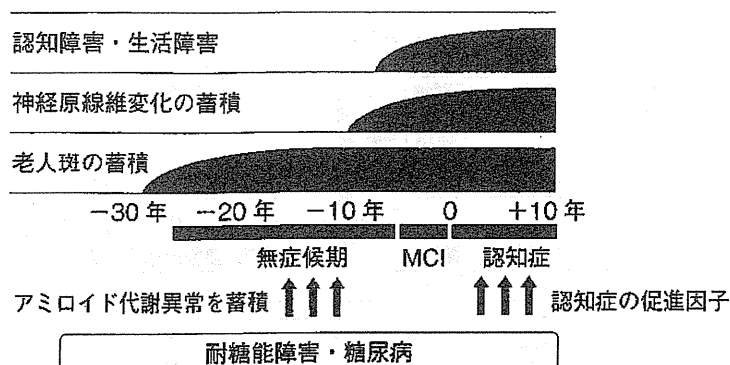


図3 アルツハイマー病の進展過程(仮説)(文献11より改変引用)

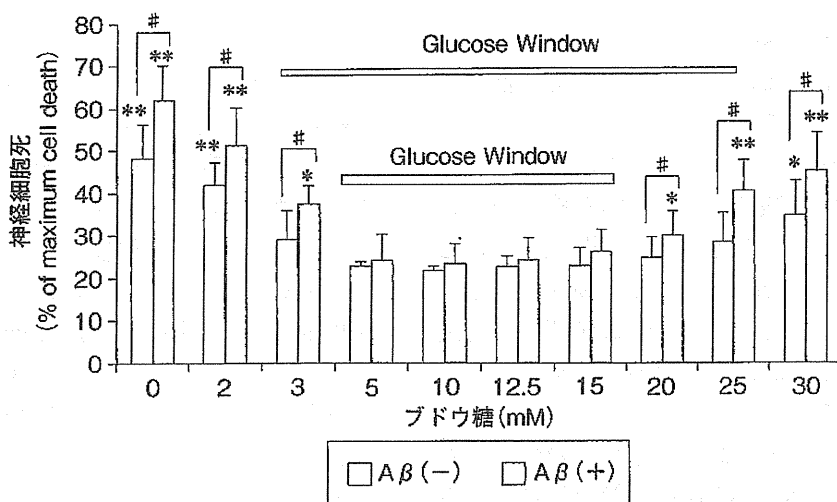


図4 海馬スライス培養における血糖と細胞死(文献12より改変引用)

方法はラット海馬の切片培養を用い、生後10日目のラット脳から海馬を取り出し、チョッパーで薄切し切片を作成した。これを半透明膜上に並べ下面より培養する。この方法は海馬の解剖学的特性を維持したまま、神経細胞を約2カ月間生存させることが可能となり、primary cultureより長期間のcell survivalの観察を行うことに適した実験系である。海馬スライス培養を12日間、標準メデウムで培養した後、2日間10 mMあるいは20 mM グルコースにて培養する。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、その後、propidium iodideの取り込みで細胞死を評価した。

海馬スライス培養における血糖と細胞死の関連をみると(図4)、白色バーが血糖の変動のみの細胞死を示し、ブドウ糖濃度が低下すると2

mM以下(36 mg/dL)で細胞死が増えていた¹²⁾。一方、高血糖だけで神経細胞死が誘導されるかについては、数十年の高血糖状態があると脳萎縮がみられるという報告があるが、ヒトでは血管合併症を伴うために明確に示すことは困難である。われわれの実験系では、30 mM以上の高血糖になると細胞死がみられ、浸透圧を調整してもブドウ糖特異的に神経障害がみられた。

ところが、それにAD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(灰色バー)、低血糖側では3 mM(54 mg/dL)から神経障害がみられる。一方、高血糖側では20 mM(360 mg/dL)で既に細胞死が生じていた。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(+)では5~15 mMまで狭まること

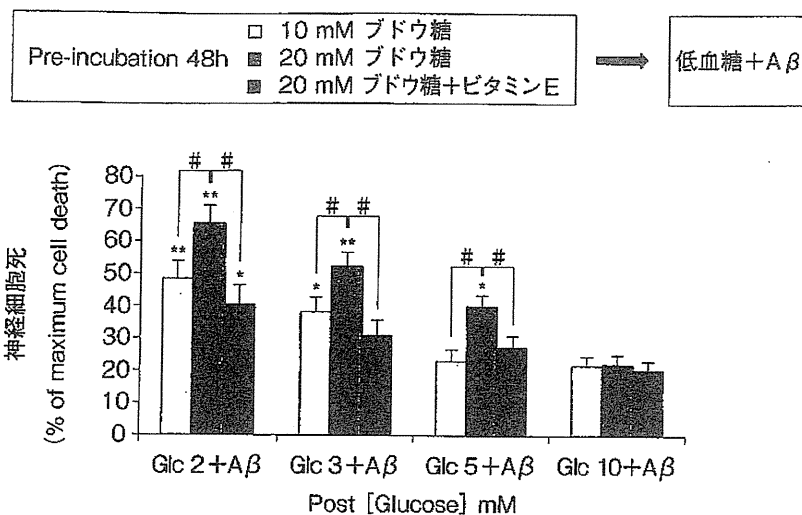


図5 アミロイドβと血糖の急峻な降下における細胞障害

が示された。

2. 海馬スライス培養における血糖とROS産生

このときの酸化ストレスのマーカーであるROS産生を低血糖、高血糖で測定した。アミロイドβ(-)では、高血糖では30 mMでROS産生の有意な増加がみられた。このことは高血糖に伴う代謝異常がROS産生を来したものと考えられる。興味深いことに2 mM以下の低血糖でも高血糖とほぼ同等のROS産生がみられた。低血糖でのROS産生については、神経の培養細胞でもグルタミン酸の増加、細胞内カルシウムのホメオスターシスやミトコンドリア機能の破綻などを原因としてROS産生が増加することが報告されている。すなわち、低血糖による細胞死は単なるエネルギー代謝の破綻だけではなく、ROSを介する機序が引き金となっていることが考えられる。

これにアミロイドβが加わると、20 mM以上、また3 mM以下のグルコースでさらなるROS産生増加がみられた。アミロイドβは強い酸化ストレスの起因物質であり、これが相乗して組織のanti-oxidant capacityを越えることで神経死を来すことが想定される。

さらに、ROS産生を抑制するためにscavengerであるビタミンEを加えると、アミロイドβによる神経障害は、低血糖側でも高血糖側で

も抑制されることが示された。すなわち、高血糖、低血糖の細胞死にはfree radicalが関与しており、アミロイドβが作用するとさらに酸化ストレスが増加し、神経細胞死を誘導することが示唆された。

3. 血糖の急峻な降下における細胞障害

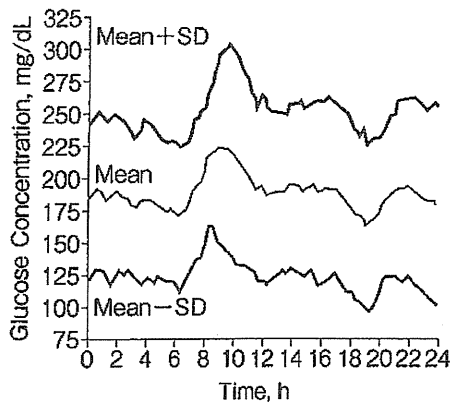
次に、高血糖から低血糖に急峻に血糖を変動させたときの神経障害について検討を行った。アミロイドβ(-)では、グルコース濃度(10 mMまたは20 mM)から低血糖にすると、2 mM以下で神経障害が生じる。一方、アミロイドβ存在下では高血糖(20 mM)から急激に低血糖にしたときの変化をみると(灰色バー)、5 mM以下で細胞障害が強まる。ビタミンEが存在すると、細胞死は抑制された(図5)。

一方、低血糖による細胞死は低血糖から回復するとき、ブドウ糖からNADPH oxidaseを介して酸化ストレスが生成されるとの報告もある¹³⁾。これらは動物実験であり、ヒトには直接適応できないが、低血糖でも高血糖でも、また血糖の上下への変動によっても、酸化ストレスが強く関与して神経細胞死が生じていることが示唆される。

4. 体循環中での血糖と酸化ストレスとの関連

ところで、ヒトの脳でのグルコースと酸化ス

A 21人 T2DM
(63.6歳, HbA1c 9.6%)



B AUCと相関($r=0.05$; $p=0.01$)
空腹時血糖, 平均血糖, HbA1c, Insulinとは
相関なし

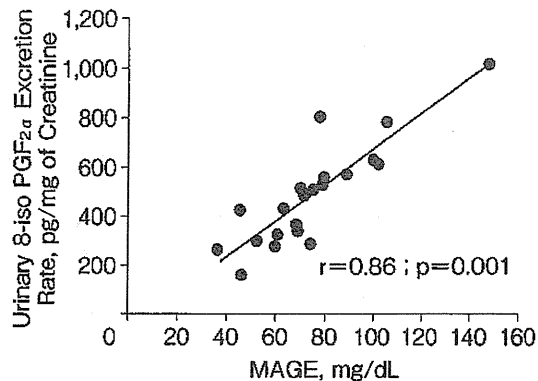


図6 24時間血糖変動と8-iso PGF_{2α}の尿排泄(文献14より改変引用)

トレスとは関連するのであろうか。2型糖尿病患者の脳での酸化ストレスをモニターすることは困難であるので、体循環中での血糖と酸化ストレスとの関連について調べた Monnier らの研究を紹介する¹⁴⁾。21例の2型糖尿病患者(平均年齢63.6歳, HbA1c 9.6%)を対象に、24時間の血糖モニタリングを行うと図6Aのような日内リズムを示した。酸化ストレスの指標として尿中8-iso PGF_{2α}を測定したところ、空腹時血糖、平均血糖、HbA1c、インスリン値とは関連しなかったが、血糖の変動幅、MAGE、AUCと直線的な相関関係を示した(図6B)。これらを多変量解析で交絡を補正しても、MAGEとAUCが有意な関連を示した。つまり、2型糖尿病で酸化ストレスに関与するのは、血糖の変動幅(上昇、下降含む)が最も強いことが示唆された。これらの結果をまとめると、認知症を合併した糖尿病での酸化ストレスの上昇を抑制するには、低血糖は可及的に避け、高血糖の持続はある程度許容しても、むしろ変動の少ない穏やかなマイルドな治療が重要であると考えられる。

●認知症の治療

一方、認知症治療という立場から考えると、今年からAD治療薬に3剤が加わり4剤を使い分ける時代となった。さらに、非薬物療法も非常に大事で、中でも運動療法は認知機能低下

を抑制することが期待されている。

わが国でも認知症の短期集中リハビリテーションに伴う認知機能の変化を追跡したスタディが行われている¹⁵⁾。運動療法を含む認知リハビリテーション群で長谷川式の点数は3カ月後に改善することが示唆されている。さらに中核症状のみならず、周辺症状も改善することが鳥羽らにより報告された。認知症の周辺症状は介護者の介護負担度とよく相関するため、認知リハビリテーションを行うことは高齢者の在宅療養を継続するためには重要な手段になる。われわれも認知症患者に、毎日30~50分程度の散歩を勧めている。

運動療法のみならず食事も認知症予防には大切である。野菜・果物や魚がADの予防には重要な食品として注目されている。中年期はメタボリックシンドロームを抑制する食生活、高齢期には低栄養を避け、バランスの良い摂食を心がける。以上のように、糖尿病による栄養バランス、脂質異常などの生活習慣病を適正に管理することが、認知症の高齢者を総合的に診る視点からも大事である。運動療法の1つの側面として考えた場合にも、低血糖は可及的に避けることが重要である。

●まとめ

1) 高血糖に伴う代謝性脳症の閾値は270~300 mg/dL程度である。

2) 動物実験では、高血糖・低血糖は酸化ストレスを介して神経障害を来す。また、アミロイドβ存在下では神経障害が増強されるため、至適な血糖の範囲は狭くなる。

3) さらに血糖の変動も酸化ストレスを増加させる神経障害の原因となる。

4) 2型糖尿病では酸化ストレスは平均血糖値ではなく、むしろ血糖変動幅が最も強く関連する。

5) 認知リハビリテーションを行うためにも低血糖は避けるべきである。

以上の観点から筆者の結論として、認知症を合併した糖尿病の管理においては、低血糖を避け、マイルドな血糖コントロールを行うべきである。

文 献

- 1) Strachan MW et al : Is type II diabetes associated with an increased risk of cognitive dysfunction? A critical review of published studies. *Diabetes Care* 20 : 438-445, 1997.
- 2) Sommerfield AJ et al : Acute hyperglycemia alters mood state and impairs cognitive performance in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27 : 2335-2340, 2004.
- 3) Cox DJ et al : Relationships between hyperglycemia and cognitive performance among adults with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28 : 71-77, 2005.
- 4) Sakurai T et al : Differential profiles of minimal state examination of diabetic elderly with early Alzheimer disease. *J Am Geriatr Soc* 55 : 955-956, 2007.
- 5) Rizzo MR et al : Relationships between daily acute glucose fluctuations and cognitive performance among aged type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 33 : 2169-2174, 2010.
- 6) Cukierman T et al : Cognitive decline and dementia in diabetes — systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia* 48 : 2460-2469, 2005.
- 7) Matsuzaki T et al : Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer disease : the Hisayama study. *Neurology* 75 : 764-770, 2010.
- 8) Whitmer RA et al : Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 301 : 1565-1572, 2009.
- 9) Sato T et al : Efficacy of PPAR-γ agonist pioglitazone in mild Alzheimer disease. *Neurobiol Aging* 32 : 1626-1633, 2011.
- 10) Sakurai T : Targets of the peroxisome proliferator-activated receptor γ agonist trials for the prevention of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 68 : 542-543, 2011.
- 11) Jack CR Jr et al : Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 9 : 119-128, 2010.
- 12) Wang X et al : Amyloid-β neurotoxicity restricts glucose window for neuronal survival in rat hippocampal slice cultures. *Exp Gerontol* 45 : 904-908, 2010.
- 13) Suh SW et al : Hypoglycemic neuronal death is triggered by glucose reperfusion and activation of neuronal NADPH oxidase. *J Clin Invest* 117 : 910-918, 2007.
- 14) Monnier L et al : Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 295 : 1681-1687, 2006.
- 15) 平成18年度老人健康増進等事業：認知症短期集中リハビリテーションの実態と効果に関する研究事業(班長：鳥羽研二). 社団法人全国老人保健施設協会.