

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¹⁷⁾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)で見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。

4.1 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⁷⁾。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¹⁸⁾。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

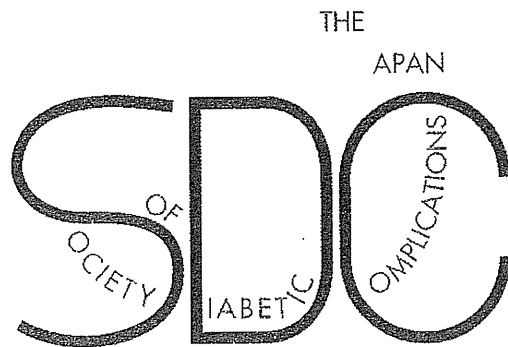
- 2) Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, et al.: Risk of dementia in diabetes mellitus ; A systematic review. *Lancet Neurol*, **5** : 64-74 (2006).
- 3) Chen Y, Zhou K, Wang R, Liu Y, et al.: Antidiabetic drug metformin (GlucophageR) increases biogenesis of Alzheimer's amyloid peptides 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) 非藤英喜 : 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, 明嵩太一, 芳野 弘ほか : ピ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, Kruciger 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^{*,**} 横野 浩一^{**}

〔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¹⁾。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 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[®])」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

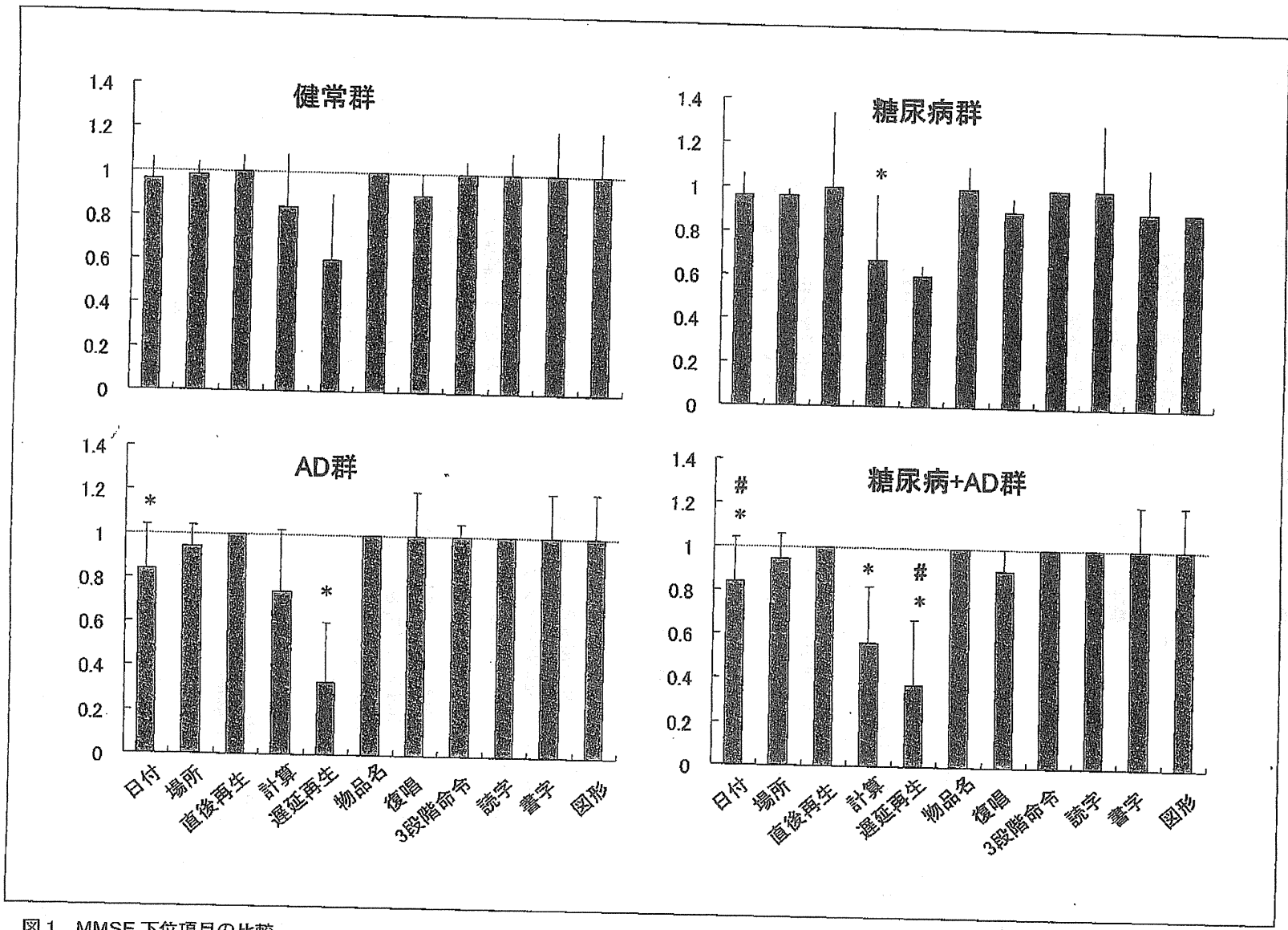


図1 MMSE 下位項目の比較

300 mg/dl 程度と考えられる²⁾。

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

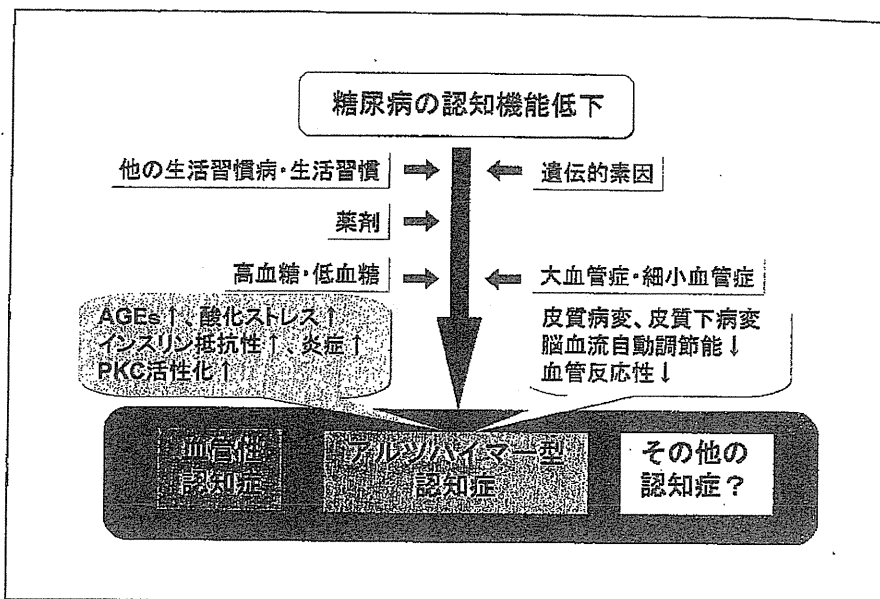


図2 糖尿病における認知症の発症機構

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³⁾。

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²⁾。

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²⁾。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。

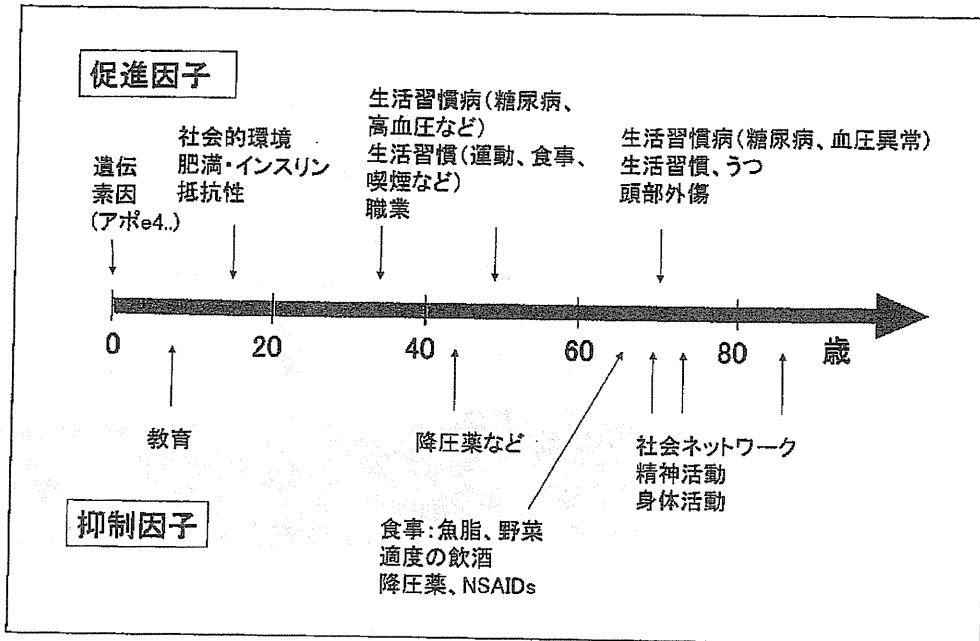


図3 アルツハイマー病はいつから始まったか？

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⁴⁾。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、脳内の神経病理的变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⁵⁾。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)

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

KEY WORD

- 高齢者
- 肥満
- メタボリックシンドローム
- 糖尿病
- 認知症
- インスリン抵抗性

SUMMARY

加齢とともに肥満の割合は増加する。特に内臓脂肪が増加するため、インスリン抵抗性を基盤としたメタボリックシンドローム、さらに2型糖尿病の頻度も増加する。これらの病態では認知障害が認められ、また認知症のリスクとなることが明らかになってきた。高齢者のインスリン抵抗性を来す分子的な機序についても研究が進んでいる。高インスリン血症、アディポサイトカインの是正を念頭に置いた治療・生活指導が、高齢者になって認知症を抑制できる可能性が期待される。

はじめに

加齢とともに腎機能・心機能・循環動態など、ともに代謝機能が衰える。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、栄養の過剰状態を来し、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高インスリン血症、耐糖能異常、高トリグリセリド血症、低HDLコレステロール血症、高尿酸血症、高血圧、いわゆるメタボリックシンドローム(MetS)を来す。高齢者MetSの意義は、心血管疾患のリスクであることに加え、ADLの低下や認知症発症とも関連することである。本稿では、高齢者のインスリン抵抗性を来す病態(肥満、MetS、糖尿病)における認知症/認知障害について、最近の知見を紹介する。

高齢者の肥満

平成16年度の国民健康・栄養調査によると、男性・女性とも高齢者の肥満(BMI \geq 25)の割合は増加している¹⁾。男性では30~60歳代まで肥満の割合がほぼ横ばいであるのに対し、女性では60歳代まで加齢とともに肥満の割合が高くなる。肥満の中でも、内臓脂肪型肥満の診断基準の1つである“上半身肥満”が疑われる者(BMI \geq 25、かつ腹囲 \geq 85cm(男性)、 \geq 90cm(女性))の割合は、20歳以上の男性ではおおむね30%程度であるが、女性では加齢とともに増加し、70歳以上女性で21.4%となる。一方、肥満ではない(BMI $<$ 25)が、腹囲が85cm以上の者(男性)または90cm以上の者(女性)の割合は、男性・女性とも加齢とともに増加する。すなわちBMIは加齢に伴って大きな変化を示さないが、腹囲から推定される内臓脂肪面積は加齢に従って増加する。

■さくらい たかし(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)

■ 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²⁾。

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³⁾。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⁴⁾。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、内在するチロシンキナーゼが活性化され、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- α) 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- α は IRS-1 の不活化を起こし、インスリン作用を抑制する⁵⁾。テストステロンは IL-6 の産生を抑制するが⁶⁾、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- α 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ロケ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⁷⁾。

■ 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^{8, 9)}。

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)
Kalmijn 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¹⁰⁾。10,276名の地域住民を27年間観察したWhitmerらの報告では¹¹⁾、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¹²⁾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¹³⁾。

■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¹⁴⁾。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¹⁵⁾、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¹⁶⁾。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¹⁷⁾。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¹⁸⁾。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¹⁹⁾。

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²⁰⁾。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^{16, 21)}。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²²⁾。

■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²³⁾。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ッテルダム研究では、

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)
	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	SMR1.6(1.3~2.0)	
	Hassing		1.2(0.8~1.7)
	Ott	1.9(1.2~3.1)	
	Brayne	OR 1.4(1.1~17.0)	
	Yoshitake	2.2(1.0~4.9)	
アルツハイマー型認知症	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)
	Ott	2.0(0.7~5.6)	
	Yoshitake	2.8(2.6~3.0)	
血管性認知症	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)

ADとの有意な関連が示され²⁴⁾、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²⁵⁾。

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^{21, 26, 27)}。

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²⁸⁾.

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_{1c}が1%上昇すると, 軽度認知障害(MCI)のリスクが, 1.5倍, 認知症を含めたりスクが1.4倍上昇するという²⁹⁾. 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. 口内会誌 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 re-
- placement 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.
- Millonis 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) Rimbart 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.

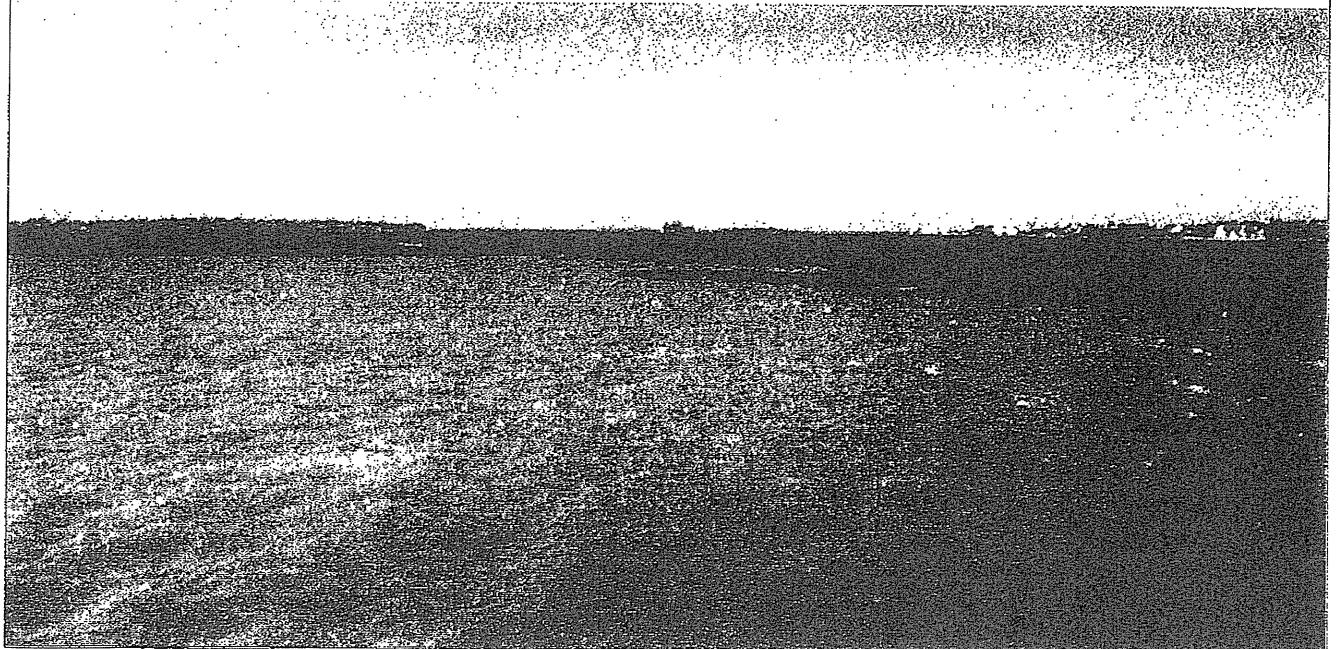
(執筆者連絡先) 櫻井 孝 〒474-8511 愛知県大府市森岡町源吾 35 国立長寿医療研究センターもの忘れセンター・代謝機能診療科

2010

糖尿病 大血管障害 研究報告

平成21年度

Multi Clinical Study for
Diabetic Macroangiopathy
(MSDM)



MSDM報告

MRFACT（糖尿病大血管障害多項目
危険因子能動コントロール研究）

成人血管病研究振興財団 協賛支援

中間報告 —脳ラクナ梗塞所見の意義—

国立長寿医療研究センター

もの忘れ外来部長 櫻井 孝

糖尿病における脳皮質化病変(ラクナ梗塞、白質病変)の意義

国立長寿医療研究センター もの忘れ外来 櫻井 孝

はじめに

糖尿病は脳梗塞の確立された危険因子である。しかし糖尿病とラクナ梗塞、糖尿病と大脳白質病変、との関連となると不明な点が残っている。ラクナ梗塞は神経巣症状を来たして発症するタイプ、無症候で偶発的に発見されるものなど多様である。一方、大脳白質病変(White matter lesions: WMLs)意義として、脳卒中のリスクであること、認知障害や認知症に関連すること、失禁、転倒などの老年症候群の原因にもなることが示されている。本稿では糖尿病における、虚血性脳血管病変、特にcerebral small vessel disease(SVD)についてこれまでの知見をまとめたい。

糖尿病の剖検脳における脳血管障害

1960-70年代の 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糖尿病では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ている。²⁾ わが国の亀山、宇高らのレポートでも、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⁾

脳卒中に対する糖尿病の相対危険

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⁾ 欧米の研究では、糖尿病における脳卒中の相対危険は男性1.8-2.2倍、女性2.2倍である。わが国の久山長研究では、男性1.6倍、女性3.0倍で女性に高い。一方、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、時代の変化とともに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、ついで糖尿病が16-30%を占め、脂質異常がこれに次いでいる。⁶⁾

糖尿病とラクナ梗塞

ラクナ梗塞は、直径が1.5cm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細小動脈の硝子変性(lipohyalinosis)、②小粥腫(microatheroma)、③穿通枝近位部である主幹動脈かあ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、または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(図1)。Lipohyalinosisは高血圧と関連が強く5mm以下の梗塞を生じる。一方、microatheromaは10mm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。血管周囲腔拡大は大脳基底核下1/3に見られ、左右対称のことが多く、通常は2mmを超えることは少ない。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た。van Hartenのレビューによると、糖尿病とラクナ梗塞との関連を調べたgeneral cohort(population-based

study と case-control study) 研究では、4つの報告のうち、2報告で有意な関連が示された。⁷⁾ また糖尿病と心血管イベントの関連を調べた12の vascular cohort 研究では、4研究で症候性ラクナ梗塞との関連が、1研究で無症候性ラクナ梗塞との関連が示された。糖尿病と神経精神疾患との関連を調べた outpatient cohort では、4つの報告のうち、1研究で無症候性ラクナ梗塞との関連が示されている。これらをメタアナリシスにて解析した結果(表1)、いずれのコホートにおいても糖尿病とラクナ梗塞には有意な関連が示され、その相対危険は1.3-2.3倍であることが結論づけられている。

糖尿病と大脳白質病変

WMLs は MRI の進歩と共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ある。特にラクナ梗塞が多い。MRI で観察される白質病変は、Fazekas 分類にそって解析されることが多く、深部白質病変(DWMH)と脳室周囲高信号(PVH)に分けられる(図2)。⁸⁾ MRI では、ラクナ梗塞と同様に T2 強調画像で高信号であるが、T1 強調画像で等信号として観察される。WMLs の病理は、DWMH、PVH とともに、ミエリン皮薄化(脱髄)、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ている。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)は知られているが、他の動脈硬化の古典的危険因子との関与は明確でない。糖尿病と白質病変との疫学的関連を調べた van Harten の総説では、これまで27の研究が報告されており、メタアナリシスでは、vascular cohort では関連が見られず、outpatient cohort では関連するとする報告が一つあった(表2)。⁷⁾ 今後、population-based での大規模縦断研究が必要であろう。最近では、インスリン抵抗性、内臓脂肪、蛋白尿と WMLs との関連を示す報告もある。

私どもは糖尿病の WMLs の認知機能に及ぼす影響について解析を行った。年齢、教育年数、収縮期血圧の補正を行っても、WAIS の符号検査(注意力を反映)と頭頂葉の WMLs が、MMSE の総得点(全体的な知能を示す)と視床の WMLs が関連することを明らかにした。⁸⁾ WMLs の部位—機能連関に関するさらなる解析が必要である。

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必要である。⁴⁾ UKPDS 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(平均 144/82mmHg)は、緩やかなコントロール群(平均 154/87mmHg)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良いと考えられており、日本の『高血圧治療ガイドライン 2009』では糖尿病の降圧目標は 130/80mmHg 未満となっている。

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。

糖尿病への治療介入による脳梗塞の再発予防の効果は、2007年に発表された PROactive により初めて明らかにされた。PROactive では、脳卒中の既往のある約1000名の2型糖尿病で、ピオグリタゾン(二重盲検下を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プラセボ群に比べて、3年間の再発リスクを47%有意に低下させた(図3)。¹⁰⁾ PROactive のサブ解析では、HbA1c を指標とした血糖コントロールが比較的良好な群で、脳梗塞再発率が低いことが示された。

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、わが国の篠原らのデータがある。⁵⁾

Cilostazol Stroke Prevention Study (CSPS)は、症候性脳梗塞患者約1000人の2次予防について、プラセボを対照としたシロスタゾール(200mg/日)の効果を調べた前向き介入研究(平均1.8年追跡)である。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、Relative risk reductionが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。シロスタゾールは糖尿病、高血圧といった動脈硬化リスクをもつ患者において明らかな二次予防効果を有しており、ラクナ梗塞を持つ患者の再発予防に寄与したのではないかと推定された。

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。一方、糖尿病と白質病変との関連については更なる解析が必要である。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が期待される。他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うえで、脳梗塞の積極的な治療的介入を行うことで、糖尿病患者のQOLが維持されることが望まれる。

文献

1. Alex M, Baron EK, Goldenberg S, Blumenthal HT. An autopsy study of cerebrovascular accident in diabetes mellitus. *Circulation* (1962) 25: 663-73.
2. Aronson SM. Intracranial vascular lesions in patients with diabetes mellitus. *J Neuropathol Exp Neurol*. (1973) 32: 183-96.
3. Kameyama M, Fushimi H, Udaka F. Diabetes mellitus and cerebral vascular disease. *Diabetes Res Clin Pract*. (1994) 24 Suppl:S205-8.
4. 脳卒中治療ガイドライン 2009 編集 篠原幸人、小川彰、鈴木則宏、片山泰明、木村彰男 脳卒中合同ガイドライン委員会 共和企画 (http://www.jsts.gr.jp/guideline/025_026.pdf)
5. Shinohara Y, Gotoh F, Tohgi H, Hirai S, Terashi A, Fukuuchi Y, Otomo E, Itoh E, Matsuda T, Sawada T, Yamaguchi T, Nishimaru K, Ohashi Y. Antiplatelet cilostazol is beneficial in diabetic and/or hypertensive ischemic stroke patients. Subgroup analysis of the cilostazol stroke prevention study. *Cerebrovasc Dis*. (2008) 26: 63-70.
6. Kimura K, Kazui S, Minematsu K, Yamaguchi T; 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*. (2004) 18: 47-56.

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, Scherthner 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

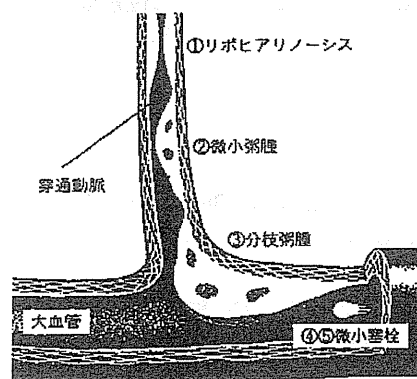
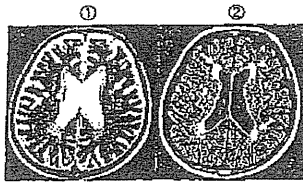


表1 糖尿病とラクナ梗塞との関連

Imaging modality	No. of studies	Control	Diabetic	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	886 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、血管 クリオシス...

表2 糖尿病とWMLsとの関連

Measure	CT	5	2,129	604	1.1 (0.9-1.4)
Vascular cohorts					
Outpatient cohorts	MRI: PVH		1,024	86	1.7 (0.9-3.5)
	MRI: DWML	2	1,024	86	1.7 (0.9-3.5)
	MRI: any WMLs		1,024	146	

図3 PROactive-脳卒中の再発

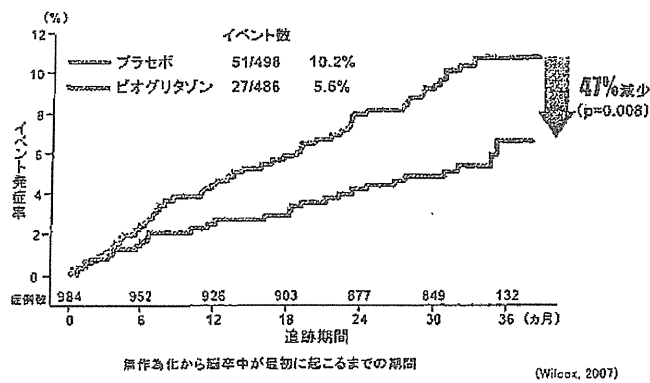


図4 病型別の脳梗塞の再発抑制
Cilostazol Stroke Prevention Study

