3. 生活習慣病と脳皮質下白質病変

横手幸太郎 曾根崎桐子 齋藤 康

Key words：生活習慣病，認知機能，大脳白質病変，メタボリックシンドローム

(日老医誌 2007；44：325-327)

はじめに

生活習慣病は加齢と共にその出現頻度を増し，心血管疾患の発症を通じて患者の生命予後や ADL（日常生活活動度）にしばしば深刻な影響を及ぼす。脳血管障害が時に認知機能や抑うつ傾向をもたらすことはよく知られているが，梗塞に至らない大脳の虚血がどのような臨床的意義をもつかについては十分な知見の蓄積がない。

一方，近年，アルツハイマー病の発症と進展に動脈硬化症の場合と同じような危険因子，すなわち生活習慣病そのものあるいは生活習慣病に関わる因子の関与が指摘されている（表 1）¹⁾。本稿では，生活習慣病，認知機能そして大脳白質病変という 3 要素の関わりについて考えてみたい。

糖尿病と認知機能

1996 年，724 名の糖尿病患者を含む 55 歳から 99 歳の男女 6,330 名を対象とした Rotterdam 研究の解析から，糖尿病患者では非糖尿病患者に比べて認知症の合併頻度が高いこと，特にインスリン使用者において顕著であることが報告された²⁾。糖尿病は脳血管障害発症の重要な危険因子であることから，認知症の合併は脳血管性の要因で説明がつくものと考えられたが，アルツハイマー型の認知症についても糖尿病患者で約 1.3 倍の合併率となることが明らかとなった。これは横断的研究であったため糖尿病と認知症の因果関係が不明瞭であったが，最近，複数の前向き観察研究のメタ解析結果が発表され，糖尿病患者では，MMSE（Mini-Mental State Examination）で評価した認知機能と将来的に認知症を合併するリスク

表 1 アルツハイマー病と動脈硬化症に共通する危険因子

- ・アポ Eε4 遺伝子多型
- ・高コレステロール血症
- ・高血圧
- ・高ホモシステイン血症
- ・糖尿病
- ・メタボリックシンドローム
- ・喫煙
- ・全身的な炎症
- ・脂肪の摂り過ぎと肥満

文献 1) より引用

のいずれについても非糖尿病患者に比べて有意に高いことが示されている³⁾。

糖尿病が認知症を合併する機序についてはまだ不明な点が多い。これまでの知見から遺伝的素因などを背景に，動脈硬化，細小血管障害，ブドウ糖毒性，インスリン作用の変化といった諸要因が，大脳の病理学的変化を惹起し，血管性，アルツハイマー型そして老化性変化の総体として，認知機能の低下をもたらすものと推察されている⁴⁾。

生活習慣病と脳機能

動脈硬化危険因子の数が増えるにしたがって心血管病の発症リスクが高まることは広く知られており，これは直感的にも理解しやすい⁵⁾。また，糖尿病，高血圧，高脂血症などの“生活習慣病”は同一個人に重積しやすい傾向がある。その素地として肥満，特に内臓脂肪過剰蓄積の重要性が指摘され，内臓脂肪蓄積を最上流に据えた病態概念としてメタボリックシンドロームが話題となっている⁵⁾。メタボリックシンドロームは心血管病あるいは糖尿病のハイリスク病態として知られるが⁶⁾，日本人高齢者を対象とした検討から，メタボリックシンドロ

Metabolic diseases and cerebral white matter lesions
Koutaro Yokote, Kiriko Sonezaki, Yasushi Saito：千葉大学医学部附属病院糖尿病・代謝・内分泌内科（大学院医学研究院細胞治療学）

ムの診断基準を満たす糖尿病症例は、メタボリックシンドロームを示さない症例に比べ、GDS(Geriatric Depression Scale)-15で評価した“抑うつ”の程度が強いことが示唆されている(井藤英喜らJ-EDIT研究グループ, personal communication). 血管障害, 代謝性危険因子, あるいは内臓脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインの機能と関連するのか興味深い.

生活習慣病患者における大脳白質病変の検討

頭部MRI検査で, 大脳白質にT2強調画像で高信号を呈するもののT1強調画像では等信号である変化を, T1強調画像で低信号を示す梗塞病変と区別して大脳皮質下白質病変と表現することがある. 一般には, 病理学的にleukoaraiosisと呼ばれる変化とオーバーラップするものと考えられ, 成因として虚血が最も疑われているが, その詳細や病的意義については不明の点が多い.

我々は, このような皮質下白質の変化が, 細小血管障害と関連することを想定し, 千葉大学病院へ通院する高齢代謝内分泌疾患患者を対象に, 各種代謝パラメーターや認知機能(MMSE), 抑うつ(GDS-15)の程度との関係を解析した(曾根崎桐子ら, 未発表成績). 白質病変

については, 側脳室に接するPVH(PeriVentricular Hyperlucency)と脳室から離れて存在するDWMH(Deep White Matter Hyperintens signals)とに大別し, スコア化によりその程度を評価した. その結果, 合併する動脈硬化危険因子(糖尿病, 高血圧, 高脂血症)の数の増加はPVHスコアを上昇させる傾向にあり(図1), MMSEとPVHには負の相関関係がみられた. また白質病変の局在別評価では, MMSEは, PVHの病変のうち左右前角周囲・右側脳室体部周囲・左半卵円中心後半の領域のスコアと有意相関を示した. さらに, 糖尿病患者群におけるMMSEを応答変数とした解析では, 糖尿病性腎症1期に比して3期以上の群で有意に低値を示し, GDS-15を応答変数とした解析では, 糖尿病性網膜症および神経障害の合併症例において有意に高値(すなわち抑うつが強い傾向)を認めた.

これに対して, 視床や側頭葉のMRI高信号が高齢糖尿病患者のMMSE低下に関連するとの報告もあり, 病変の局在と症候との関連についてはさらなる検討が必要である⁷⁾.

おわりに

以上述べてきたように, 糖尿病を代表とする生活習慣病が, 直接あるいは間接的に認知機能の低下をもたらすことが, 近年種々の観察結果から示されている. また, ある種の大脳白質病変は生活習慣病の存在下に生じ, 認知機能や抑うつに影響を及ぼす可能性がある. そのような考えに立脚すれば, 高齢者診療におけるマーカーとして, あるいは介入の対象としてMRIでの白質病変を利用できるかもしれない. 最近われわれは, 頭部MRI上顕著な皮質下白質のT2高信号を示し, また軽度の認知機能低下と抑うつを示した80歳女性が, シロスタゾールの投与に一致してMMSE, GDS-15ならびに高感度CRP値の改善を得るという一例を経験した(表2). 皮質下白質病変の形成に血小板凝集能の亢進が深く関わるとの報告もあり⁸⁾, 病態解明および治療法の開発という両面からも, 今後この領域の展開に興味がもたれる.

図1 動脈硬化危険因子(糖尿病, 高血圧, 高脂血症)の数の動脈硬化危険因子の重積はPVHの程度と関連する. PVHの拡がりが増えるほどPVHスコアが増す.

表2 MRI上著明な皮質下白質病変を認める高齢患者のADL, 認知機能, 抑うつ, 炎症とシロスタゾールの効果

	シロスタゾール 100mg 投与前	投与後1ヵ月	投与後2ヵ月
バーセル指数	90/100	90/100	
MMSE	25/30	27/30 ↑	
GDS-15	13/15	11/15 ↓	
高感度CRP (ng/ml)	643	639	447 ↓

参考文献

- 1) Casserly I, Topol E: Convergence of atherosclerosis and Alzheimer's disease: inflammation, cholesterol, and misfolded proteins. *Lancet* 2004; 363: 1139-1146.
 - 2) Ott A, Stolk RP, Hofman A, van Harskamp F, Grobbee DE, Breteler MM: Association of diabetes mellitus and dementia: the Rotterdam Study. *Diabetologia* 1996; 39: 1392-1397.
 - 3) Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD: Cognitive decline and dementia in diabetes-systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia* 2005; 48: 2460-2469.
 - 4) Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P: *Lancet Neurol* 2006; 5: 64-74.
 - 5) Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, et al: Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003; 108: 414-419.
 - 6) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会：メタボリックシンドロームの定義と診断基準. *日本内科学会雑誌* 2005; 94: 188-203.
 - 7) 横手幸太郎, 齋藤 康：メタボリックシンドロームにおける動脈硬化性疾患発症とその予防対策. *日本臨床* 2006; 64: 30-36.
 - 8) Akisaki T, Sakurai T, Takata T, Umegaki H, Araki A, Mizuno S, 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* 2006; published on-line.
 - 9) Fujita S, Kawaguchi T, Uehara T, Fukushima K: Progress of leukoaraiosis is inhibited by correction of platelet hyper-aggregability.
-