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 の維持という観点から、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 の進行を抑制す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 日間標準メディウムで培養し、2 日間10 mM~20 mM グルコースメディウムにて培養した。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 iodide 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あることが示された。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.