トピックス

Ⅲ. 認知症

3. 糖尿病性認知症

羽生 春夫 深澤 雷太

要 旨

糖尿病は血管性認知症 (VaD) や Alzheimer 病 (AD) の発症リスクを高めるが、さらに AD 病理や脳血管性病変よりも、糖代謝異常に伴う神経障害がより密接に関連している一群に対して「糖尿病性認知症 diabetes-related dementia」と呼ぶべき新たな臨床単位を提唱した。臨床像や経過、脳画像所見からも AD や VaD とは異なり、今後、診断や治療の観点から本症の病理・病態の解明が必要である。

〔日内会誌 103 : 1831~1838, 2014〕

Key words 糖尿病, Alzheimer 病, 血管性認知症, 糖尿病性認知症

はじめに

最新の疫学調査によると、本邦の認知症患者はすでに 460 万人を突破し、前段階である軽度認知障害 (mild cognitive impairment : MCI) 患者も 400 万人前後にのぼると推定されている¹⁾。実に 65 歳以上の老年者の 4 人のうち 1 人が認知症またはその前段階ということになる。原因疾患の過半数は Alzheimer 病 (Alzheimer's disease : AD) だが、高齢になると純粋な AD よりも脳血管障害 (cerebrovascular disease : CVD) を合併した AD や AD と血管性認知症 (vascular dementia : VaD) が合併した混合型認知症が増加してくる²⁾。一方、国民健康栄養調査によれば、糖尿病およびその前段階も含めると 2002 年の 1,620 万人から 2007 年には 2,210 万人へと 5 年間

で約 600 万人増え、その多くは高齢者糖尿病であった。したがって、今後高齢者医療の中では認知症と糖尿病が主要な対象疾患になっていくものと思われる。

最近の研究から、糖尿病と認知症との間には密接な病理・病態学的関連が認められ、その分子メカニズムも徐々に明らかになりつつあり、糖尿病の視点から AD の予防や新たな治療が期待できる可能性もある。この中で、筆者らは AD 病理や CVD 病変の関与が少なく、むしろ糖代謝異常が認知症の発症に深く関わる一群に対して「糖尿病性認知症 diabetes-related dementia」と呼ぶべき新たな臨床単位を提唱した³⁾。本稿では、本症の概念と臨床像、病態について概説する。

東京医科大学高齢総合医学分野 (高齢診療科)

Neurological Common Diseases in the Super-Elder Society. Topics : III. Dementia ; 3. Diabetes-related dementia.

Haruo Hanyu and Raita Fukasawa : Department of Geriatric Medicine, Tokyo Medical University, Japan.

トピックス

糖尿病はADの発症を促進するが、発症後の進行を遅延させる

図1. 糖尿病を伴うADにおける病理と認知機能障害との関連

1. 糖尿病を伴う認知症の特徴

一般高齢者脳の病理学的検索によると、糖尿病患者では老人斑や神経原線維変化はより多く認められるが、ADの病理学的診断基準とされるBraak分類のstage IV以上の神経原線維変化やCERAD(the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease)のstage C以上の老人斑の変化はむしろ少ない⁴⁾。糖尿病を伴ったAD患者脳においてはβアミロイドの沈着は必ずしも増えておらず、むしろ微小梗塞病変がより多くみられる⁵⁾。すなわち、糖尿病を合併したADでは、血管性または代謝性脳病変などが加わるために、より軽度のAD病変でも認知症を発症しやすいということになる。これは、教育歴が高く余暇活動が活発な場合には、認知予備能によってある程度のAD病理変化が出現してもただちに認知機能障害が出現することは少ないが、一方認知症の発症後にはAD病理はすでに完成してい

るため、その後の進行はむしろ早くなるのとは逆のパターンといえる(図1)。したがって、糖尿病を伴うと、臨床像はやや非典型的となりやすく、認知症の発症閾値は低下し発症は促進されるが、発症後の進行は純粋なADと比べてAD病理が軽度のためむしろ緩やかとなる傾向がある。一部の糖尿病治療薬(例えばチアゾリジン系薬物や最近のインクレチン関連薬など)や同時に投与されることの多い降圧薬(アンジオテンシン受容体拮抗薬)やスタチンなども進行抑制に働く可能性がある⁶⁾。

我々が、糖尿病合併AD患者と糖尿病非合併AD患者の脳血流SPECT(single photon emission computed tomography)を縦断的に検討した成績では、初回検査時において、糖尿病を合併しない場合はより頭頂側頭葉の血流低下が著しく、一方糖尿病を合併した場合には前頭葉の血流低下が加わる所見が認められた。さらに約3年後の血流低下所見を検討すると、糖尿病を合併しない場合と比べて糖尿病を合併した方が頭頂側頭葉を含む血流低下の進展はより軽度で、また認知機能障害の悪化も緩やかとなった⁷⁾。すなわち、糖尿病を合併したAD患者では、認知予備能が低下し、種々の病理変化による“合わせ技効果”のために発症が早まると考えることができる。

2. 糖尿病性認知症の概念と臨床像

糖尿病に伴う認知症の発症メカニズムとして、脳梗塞や動脈硬化などの血管要因に加えて、糖毒性や酸化ストレス、AGE(advanced glycation end-product)などによる加齢変化の促進、さらに高インスリン血症、インスリン抵抗性、インスリンシグナル伝達の障害がADの病理過程を促進するメカニズムが推定されている(図2)⁸⁾。個々の患者ではこのような病理・病態が混在していることが多いが、その中でもAD病理が優位な症例、血管性病変が優位となる症例、さらには両

1) advanced glycation end products, 2) Insulin-degrading enzyme

図2. 糖尿病と認知症との関連（文献8より）

者の変化がより軽微で、むしろ糖代謝異常との密接な関連が示唆される症例など多様である。我々は³⁾、糖尿病を合併し臨床的にprobableまたはpossible ADと診断された175例の脳画像所見を詳細に検討した結果、SPECTでADに特徴的な頭頂側頭葉の血流低下がみられず、MRI (magnetic resonance imaging)でも有意となるような血管性病変が認められない症例が約30%にみられた。この一群は、1)やや高齢である、2)HbA1cが高い、3)インスリン治療例が多い、4)糖尿病の罹病期間が長い、5)ApoE4保有者の頻度が少ない（せいぜい約30%程度）、6)大脳萎縮は明らかだが、海馬の萎縮が軽度である、7)注意力の障害が高度であるが、遅延再生の障害が軽度である、8)進行が緩やかである、という臨床的特徴がみられ³⁾（図3）、臨床像はADとは明らかに異なる。この一群の中にはAD病変の関与がないかまたはあってもより軽度であり、むしろ糖尿病に関連した代謝障害（高血糖および低血糖を含む）が神経障害の原因となっている症例も含まれ、我々はこれを「糖尿病性認知症diabetes-

related dementia」と呼ぶべきであることを提唱した³⁾。そして、高齢の糖尿病患者では、このような代謝性脳病変と関連した糖尿病性認知症患者が少なくないと考えられる。代表的な1例を図4に示す。

3. 糖尿病性認知症の病態

MRIで明らかなCVD病変やSPECTで頭頂側頭葉（+/-後部帯状回）の有意な血流低下が認められず、糖代謝異常との関連が推察される（糖尿病のコントロールが不良、糖尿病の罹病期間が長い、インスリン治療例などを含む）認知症患者を糖尿病性認知症と定義し、糖尿病を伴うAD患者（頭頂側頭葉の有意な血流低下を認める）との病態の相違を比較した。

1) 脳血流SPECTの縦断的検討

AD29例と糖尿病性認知症18例について初回と3年後のSPECT検査を比較した。AD群は頭頂側頭葉の血流低下が進展、拡大していったのに対して、糖尿病性認知症群では前頭葉中心の血

トピックス

図3. 糖尿病を伴う認知症の病型分類

流低下が軽度進展するのみであった（図5）。

2) アミロイドPET (^{11}C -PiB PET)

アミロイドPET (positron emission tomography)は10例に施行した。AD群の2例は、前頭葉や頭頂葉、後部帯状回にPiB(Pittsburgh compound B)の集積がみられた。一方、糖尿病性認知症群の8例中3例はADと同様の集積パターンを示したが、3例では全く認めず、残り2例ではより限局的でわずかな集積のみであった（東京都健康長寿医療センター研究所 石井賢二博士との共同研究）（図6）。

3) 脳脊髄液検査

AD群 ($n=5$)と比較して、糖尿病性認知症群 ($n=6$)ではリン酸化タウの上昇やA β 40/42比の上昇(A β 42の低値)のみられないものが多かった。

4) 炎症マーカー

AD群 ($n=47$)と比較して、糖尿病性認知症群 ($n=25$)では有意なIL-6 (interleukin-6) の高値、TNF- α (tumor necrosis factor- α) や高感度CRP(C-reactive protein)の上昇傾向がみられ、

さらにIL-6とMMSE(the Mini-Mental State Examination)との間には有意な負の相関が認められた⁹⁾。

5) 酸化ストレス

AD群 ($n=57$)と比べて糖尿病性認知症群 ($n=29$)ではDNA (deoxyribonucleic acid)の酸化損傷度を反映する尿中8-OHdG(8-hydroxy-2'-deoxyguanosine)の有意な上昇がみられ、膜リン脂質の酸化ストレスマーカーの尿中8-イソプロスタンの上昇がみられ、酸化ストレスの亢進が示唆された。

以上より、糖尿病性認知症では脳血流の縦断的变化、脳アミロイドPET所見、脳脊髄液所見から、背景病理としてAD病変の関与はないかあっても軽微であると判断され、むしろ炎症性サイトカインや酸化ストレス、さらには終末糖化産物(AGEs: advanced glycation end-products)の病態に及ぼす関与が大きいと考えられた。

77 歳 / 女性

糖尿病歴 25 年 (インスリン治療中)

HbA1c=10.7% MMSE 21/30 (見当識-4, 注意・計算-4, 遅延再生-1)

ApoE 3/3, CSF : T-tau=271 pg/ml, p-tau=54.6 pg/ml, A β 40/42=14.6

VSRAD (z=1.03)

PiB-PET
Amyloid (-)

SPECT (3D-SSP)

図 4. 糖尿病性認知症の 1 例

77 歳の女性で、他医で糖尿病を加療中だが、コントロールは不良。低血糖発作の既往あり。緩徐に進行する認知症の原因精査のため当科受診。MMSE 21/30。脳脊髄液検査でリン酸化タウやA β 40/42 の異常はみられない。MRIで全般的脳萎縮はみられるが、海馬領域の萎縮は明らかではない。SPECTでは主に前頭葉の血流低下が主で、PiB PETでも集積なし。糖代謝異常との密接な関連が疑われた。

図 5. 脳血流SPECTの縦断的検討

トピックス

図 6. アミロイドPET所見
(J-ADNI PiB視覚読影指針による)

4. 糖尿病性認知症の治療

一般に、空腹時血糖値よりも食後の高血糖や血糖の日内変動が認知症の発症リスクとなりやすい。HbA1cが7.0%を超えると認知症の発症リスクが高くなり、逆に低血糖発作を数回起こした場合は起こさなかった場合と比べて認知症の発症頻度も2倍近く高くなることが示されている。認知症患者の血糖管理については一定のコンセンサスは得られていないが、最近米国の糖尿病協会と老年医学会が合同でステートメントを発表している。それによると、1)65歳以上の老年者で認知症やADL(activities of daily living)の障害がなく身体疾患をほとんど認めない場合はHbA1cを7.5%未満に、2)軽度から中等度の認知症、ADLの障害、または複数の慢性疾患を合併する場合には8.0%未満に、3)中等度から高度の認知症、ADLの障害から要介護、または

長期ケアを要したり慢性疾患の進行した場合には8.5%未満にコントロールするよう推奨されている。

糖尿病を伴う認知症患者においては、前述した種々の病態が混在していることが多く、背景にある病理・病態によって治療やケアは異なってくる。AD病理が優位となるときは抗認知症薬を、血管性病変が主たるときは抗血栓療法を、そして糖尿病性認知症では血糖の管理が優先されるべきである(図3)。ただし、背景にはインスリン抵抗性が共通して認められるため、インスリン抵抗性改善薬は認知機能障害の進行抑制にも期待できる。これまで、ロシグリタゾンやビオグリタゾンをうたいいくつかの研究報告はあるが、それらの結果は一定していない(表)。ただし、我々の報告のように糖尿病を合併しインスリン抵抗性が存在する軽症のAD患者では、ある程度の有効性も認められており、対象を限定すれば期待できる可能性がある¹⁰⁾。インクレチ

表. チアゾリジン系薬 (PPAR γ : peroxisome proliferator-activated receptor γ アゴニスト) の認知機能へ及ぼす効果

	著者	雑誌名 (発表年)	対象	治療開始時の 平均MMSE	DM合併 (薬物治療例)	ChEIs 併用	成績
Rosiglitazone	Watson et al.	Am J Geriatr Psychiatry (2005)	AD+MCI (30 例)	22.7 ~ 23.3	—	+	単語再生と注意力の改善 ApoE4 非保有者でADAS-cogの改善 ADAS-cogおよびCIBIC+で改善なし 認知機能検査 (MMSE, TMT, RAVLT) の維持
	Risner et al.	Pharmacogenomics J (2006)	AD (511 例)	20.8 ~ 21.6	—	—	
	Gold et al.	Dement Geriatr Cogn Disord (2010)	AD (581 例)	18.9 ~ 19.6	—	—	
	Abbatecola et al.	Diabetes Care (2010)	MCI (97 例)	24.0 ~ 24.1	+	—	
Pioglitazone	Sato et al.	Neurobiol Aging (2011)	AD (42 例)	21.9 ~ 22.1	+	+	MMSE, ADAS-cog, 脳血流の改善 忍容性の確認, ADAS-cogの改善なし
	Geldmacher et al.	Arch Neurol (2010)	AD (29 例)	20.7 ~ 21.3	—	+	

ADAS-cog : Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale

TMT : trail-making test

RAVLT : Rey auditory verbal learning test

ン関連薬にも神経突起の成長促進, アポトーシス抑制, A β の蓄積低下など神経保護の効果が期待され, AD治療薬としての検討もなされている。前述したような病態を考慮して, 炎症性サイトカインをターゲットとした治療や抗酸化力を高めるような治療, AGEs生成抑制薬なども期待できるかもしれない。

おわりに

糖尿病による認知症の発症メカニズムについては,すでに多くの基礎的ならびに臨床的研究がなされているが,実際にはCVDやAD病理,代謝性脳病変などが混在して発症を促進していることが多い(“合わせ技効果”)。これらの脳病変の占める割合は患者ごとに異なり, CVDが優位となる場合やADが優位となる場合など多様であ

る。この中に, 糖尿病性認知症と考えられる一群が含まれ, 正しい診断と病態の理解が, 適切な治療やケアにつながるものと期待される。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 羽生春夫: 講演料 (エーザイ, 小野薬品工業, 第一三共, 武田薬品工業, ノバルティスファーマ), 寄付金 (第一三共)

文 献

- 1) 朝田 隆: 都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応, 平成 23 年度~平成 24 年度総合研究報告書. 2013, 1-46.
- 2) 羽生春夫: 混合型認知症の診断と治療. Brain Nerve 64: 1047-1055, 2012.
- 3) Fukazawa R, et al: Subgroups of Alzheimer's disease associated with diabetes mellitus based on brain imaging. Dement Geriatr Cogn Disord 35: 280-290, 2013.
- 4) 村山繁雄, 齋藤裕子: 糖代謝異常からみた認知症の脳病理. 月刊糖尿病 4 (9): 48-56, 2012.
- 5) Kalaria RN: Diabetes, microvascular pathology and Alzheimer disease. Nat Rev Neurol 5: 305-306, 2009.

トピックス

- 6) 羽生春夫：糖尿病と認知症. Brain and Nerve 66 : 129–134, 2014.
 - 7) Hirao K, et al : A longitudinal SPECT study of different patterns of regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease with or without diabetes. Dement Geriatr Cogn Dis Extra 1 : 62–74, 2011.
 - 8) Biessels GJ, et al : Risk of dementia in diabetes mellitus : a systemic review. Lancet Neurol 5 : 64–74, 2006.
 - 9) Fukasawa R, et al : Elevated inflammatory markers in diabetes-related dementia. Geriatr Gerontol Int 14 : 229–231, 2014.
 - 10) Sato T, et al : Efficacy of PPAR- γ agonist pioglitazone in mild Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 32: 1626–1633, 2011.
-