シンポジウム

1 2 3

糖尿病の新たな合併症

3) 認知症：糖尿病性認知症の概念と臨床を含めて

羽生 春夫

Key words 糖尿病, 認知症, 糖尿病性認知症

はじめに

最新の疫学調査によれば、本邦の認知症患者は462万人に達し、後期高齢者がピークとなる2025年には、700万人にまで増加するだろうと推定されている。これは実に65歳以上の老年者の5人のうち1人が認知症ということになる。原因疾患の過半数はAlzheimer病（Alzheimer disease：AD）である。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1997年の1,370万人から2012年には2,050万人へと15年間で約700万人増え、その多くは高齢者糖尿病であった。したがって、今後の超高齢化社会では、認知症と糖尿病が重要な位置を占めてくるものと思われる。

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となりつつあり、糖尿病の観点からADの予防や新たな治療が期待

できる可能性も指摘されている。この中で、筆者はAD病理や脳血管性病変（cerebrovascular disease：CVD）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^{1~3)}。本稿では、本症の概念と臨床像、病態、治療について概説する。

1. 糖尿病性認知症の概念と臨床像

糖尿病による認知症の発症リスクを高める要因として、糖尿病に伴う動脈硬化や脳梗塞などの血管病変に加えて、糖毒性や酸化ストレス、AGE（advanced glycation end-product）などによる代謝性病変、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などが推定されている（図1）⁴⁾。特に最近ではインス

東京医科大学高齢診療科

112th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine : Symposium : 3. Emerging comorbidities of diabetes mellitus ; 3) Dementia : concept and clinical features in diabetes-related dementia.

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

本講演は、平成27年4月12日（日）京都市・みやこめっせ（京都市勧業館）にて行われた。

図1 糖尿病と認知症の関連

リン代謝異常によるAD発症の病態が注目され、ADを“3型糖尿病”または“脳の糖尿病”と呼ぶ研究者もいる。

実際に、病理学的研究では、糖尿病やインスリン抵抗性の存在が、特にApoE4キャリアーにおいて老人斑や神経原線維変化の出現を促進しているという報告がある。一方、糖尿病を伴うAD患者においては、老人斑や神経原線維変化が必ずしも増加しておらず、むしろアミロイド斑は非糖尿病患者と比べて少ないという研究報告もある。そして多くの研究では、微小脳梗塞や血管性病変が増えていると報告されている⁵⁾。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のstage C以上の老人斑の出現はむしろ少ない⁶⁾。すなわち、糖尿病は確かにADの病理学的変性過程を促進するが、認知症にまで進展した患者について検索すると、AD病理の他に血管性または代謝性脳病変などが加わり、より軽度のAD病変でも認知症を発症してしまうものが多い。種々の病理変化による“合わせ技効果”

のために認知症の発症が早まると考えることもできる（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、認知症の発現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¹⁾。

その中でも血管性病変が優位となるか（VaDに相当する）、変性が優位となるか（ADに相当する）によって臨床像は異なり、治療や対応は異なってくる。その他に、AD病理やCVDよりも糖代謝異常に伴う神経障害が密接に関連している一群があり、我々は“糖尿病性認知症”と呼ぶべき新たな臨床単位を提唱した^{1~3)}。これは、脳画像所見として、MRIで有意なCVDはみられず、脳血流SPECTでもADに特徴的な頭頂側頭葉の血流低下を認めない。臨床的には、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（約30%以下）、6) 大脳萎縮は明らかだが、海馬の萎縮が軽度である、7) 注意力の障害は高度であるが、遅延再生の障害が軽度である、8) 進行が緩やかである、という特徴がみられる（図2）。縦断的

図2 糖尿病を伴う認知症の病型分類

表 糖尿病性認知症の臨床診断ガイドライン

1. 2型糖尿病：コントロールは不良のことが多い。
2. 認知症：記憶障害より注意・集中力の障害が目立ち、進行はやや緩徐である。
3. CT/MRI：血管性病変や白質病変は軽微で、大脳萎縮はみられるが海馬領域の萎縮は軽度である。
4. SPECT/PET：大脳後方連合野の血流/代謝の低下を認めず、アミロイドPETは陰性である。
5. 脳脊髄液：リン酸化タウ蛋白の上昇やAβ42の低下はみられない。
6. アポリポ蛋白E (ApoE) 遺伝子多型：ApoE4キャリアは少ない（せいぜい30%以下）
7. 除外基準：甲状腺機能低下症、ビタミンB1, B12低下症、アルコール中毒、頭部外傷、血管性認知症、その他の変性型認知症

な脳血流SPECTによる観察でも、ADとは異なり、むしろ前頭葉領域の血流低下がごくわずかに進展していくのみで緩慢な進行過程を反映している。アミロイドPETでも半数以上で集積を認めなかった。さらに、脳脊髄液検査を施行した一部の症例では、有意なリン酸化タウの高値やアミロイドβ₁₋₄₂の低値を示すことは少なかった。これらの症例の多くは臨床的にADと診断されているが、脳画像、脳脊髄液検査所見などから背景にあるAD病理はないかあっても軽微であり、糖尿病との密接な関連（HbA1cの高値、糖尿病の長期罹病、インスリン療法など）が認められることから、“糖尿病性認知症”と呼ぶべき臨床単位と考えられる。本症は必ずしも特定

の脳病理所見を背景とするわけではないが、治療やケアの観点からもADとは区別されるべきである。表に我々が提案する暫定的な臨床診断基準ガイドラインを示す⁷⁾。

2. 糖尿病性認知症の病態

ADとは種々の点で病態学的相違が認められ、下記に示す。

1) 炎症マーカー

本症では糖尿病を伴うADと比べて末梢における有意なIL-6 (interleukin-6) の高値およびTNF-α (tumor necrosis factor-α) や高感度CRP

図3 糖尿病性認知症と炎症マーカー

(C-reactive protein) の高値傾向がみられ、また IL-6 と MMSE との間には有意な負の相関が認められた (図3)⁸⁾。

2) 酸化ストレスマーカー

糖尿病のないADや糖尿病を伴うADと比較しても、本症ではDNAの酸化ストレスマーカーである尿中の8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) や膜リン脂質の酸化ストレスマーカーである尿中の8-isoprostane (8-epiPGF_{2α}) の有意な上昇がみられ、これらはMMSEと有意な負の相関がみられた。さらに、本症では末梢における内因性抗酸化物質であるアルブミンや非抱合型ビリルビンも低下し、酸化反応と抗酸化反応のバランスが糖尿病を伴うADよりもさらに崩れた状態であることが推測される (図4)⁹⁾。

3) 終末糖化産物 (AGEs)

AGEsの一つであるcarboxymethyl-lysineは、糖尿病を伴わないADや糖尿病を伴うADと比較しても本症では有意に高値となった。

これらの成績は、ADや糖尿病を伴うADより

も、炎症、酸化ストレス、AGEsなどが病態に深く関わり、認知機能障害に関与することを示唆している。

3. 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、逆に低血糖発作を複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¹⁾。

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。実際に、高血糖の是正によって、注意・集中力を含む一部の認知機能が一時的に改善することは少なくない。さらに、すべ

AD-DM : AD without DM (n=31), AD+DM : AD with DM (n=58), DrD : Diabetes-related dementia (n=35)

図4 糖尿病性認知症と酸化ストレスマーカー

ての病型においてインスリン抵抗性は共通して認められ、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、ロシグリタゾンやピオグリタゾンを用いた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。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⁾。また、脳内のインスリン代謝異常を是正する目的から、インスリンの経鼻投与が認知機能の改善につながるという報告もみられ、期待される治療法の1つとなるかもしれない。インクレチン関連薬にも神経突起の成長促進、アポトーシス抑制、 $A\beta$ の蓄積低下など神経保護的効果が期待され、AD治療薬としての検討もなされている。また、前述したように、糖尿病性認知症では炎症性サイトカインの1つであるIL-6が高く、種々の酸化ストレスマーカーの亢進やAGEの高値が認められ、これらが認知機能障害

の発症や進行に影響している可能性が高いことから、炎症性マーカーをターゲットとした治療や抗酸化力を高める治療、あるいはAGE抑制薬なども期待できる可能性がある。

おわりに

超高齢者の増加により認知症患者も糖尿病患者もともに増加している。両疾患の間には密接な病理・病態学的関連がみられ、臨床的にも、お互いの病像を相乗的に修飾し、悪化させることが知られている。したがって、認知症診療と糖尿病診療という両側面から、正しい知識をもち、病態を理解することが適切な治療やケアにつながる。糖尿病性認知症は、糖尿病の適切な治療や管理が、認知症の改善や進行抑制、さらには発症予防も期待できる点で、“コントロール可能な認知症controllable dementia”ということもできる。

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，日本ベーリンガーインゲルハイム，ノバルティスファーマ），寄附金（第一三共，武田薬品工業）

文献

- 1) 羽生春夫：糖尿病と認知症. Brain and Nerve 66 : 129–134, 2014.
- 2) Fukasawa R, et al : Subgroups of Alzheimer's disease associated with diabetes mellitus based on brain imaging. Dement Geriatr Cogn Disord 35 : 280–290, 2013.
- 3) Fukasawa R, et al : Identification of diabetes-related dementia : longitudinal perfusion SPECT and amyloid PET studies. J Neurol Sci 349 : 45–51, 2015.
- 4) Biessels GJ, et al : Risk of dementia in diabetes mellitus : a systemic review. Lancet Neurol 5 : 64–74, 2006.
- 5) Kalaria RN : Diabetes, microvascular pathology and Alzheimer disease. Nat Rev Neurol 5 : 305–306, 2009.
- 6) 村山繁雄，他：糖代謝異常からみた認知症の脳病理. 月刊糖尿病 4 : 48–56, 2012.
- 7) Hanyu H, et al : Guidelines for the clinical diagnosis of diabetes-related dementia. J Am Geriatr Soc (in press).
- 8) Fukasawa R, et al : Elevated inflammatory markers in diabetes-related dementia. Geriatr Gerontol Int 14 : 229–231, 2014.
- 9) Hatanaka H, et al : Peripheral oxidative stress markers in diabetes-related dementia. Geriatr Geront Int(in press).
- 10) Sato T, et al : Efficacy of PPAR- γ agonist pioglitazone in mild Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 32 : 1626–1633, 2011.