
糖尿病と認知症

Diabetes mellitus and Dementia

名古屋大学医学部附属病院老年内科

梅垣宏行*

1. はじめに

糖尿病患者が認知機能低下もしくは認知症を合併することが多いことは、どちらも加齢とともに増加する病態であるが故に当然のことでもあるが、近年それだけではなく、糖尿病が認知機能低下や認知症の発症に関与していることが明らかになってきた。

糖尿病患者の認知機能低下についてはすでに古くは 80 年以上前にその可能性が指摘されたが¹⁾、その後一時はむしろ糖尿病が脳保護的に働くという仮説が提唱された時期もあり²⁾、混乱がみられた。その後、1997 年に Strachen らが 2 型糖尿病の認知機能低下に関する総説を発表したころから再度注目を集め³⁾、とくに 2 型の高齢糖尿病患者の認知機能低下について多くの研究結果が報告されるようになった。

2. 2 型糖尿病と認知症

高齢糖尿病患者では、認知症の発症リスクが高くなることについても多くの研究報告が一致して示している。ロツテルダム研究によって、糖尿病患者では Alzheimer 型認知症の合併のリスクも高いことが報告されて以降⁴⁾、多くの臨床研究がこのことを支持している。しかしながら、なかには血管性認知症のリスクが高くなるのみであり、Alzheimer 型認知症の合併リスクは上昇しないという報告もあり完全な一致をみるには至っていない⁵⁾。

また、病理的な検討において、Alzheimer 型認知症に関連する神経変性の病理所見の程度が、糖尿病を合併した認知症患者において非糖尿病の認知症患者よりもより進行しているのか否かについても、議論が分かれており、より進行しているという報告と、

より進行していないという報告の両方の意見があり、結論がでていない^{6,7)}。

3. 糖尿病患者の認知機能障害の発症機序

糖尿病に伴う認知機能障害の発症機序についての詳細は不明な点が多い。しかしながら、いくつかの仮説が提唱されている。

(1) 脳血管障害の関与

糖尿病患者では症候性の脳血管障害の合併が多いことはよく知られているが、我々は日本人の高齢糖尿病患者の前向き研究である Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial (JEDIT) の登録時における認知機能のスクリーニングテストである Mini-Mental State Examination (MMSE) の得点データを解析することによって、症候性の脳血管障害の既往があることが、MMSE の得点低下にもっとも強く関連していることを報告した⁸⁾。さらに、JEDIT のサブグループ解析では、白質病変や基底核の萎縮が神経心理的検査の低成績と関連していることも明らかにした⁹⁾。さらに無症候性のラクナ梗塞も関連している¹⁰⁾。

(2) 酸化ストレス、AGE の関与

慢性の高血糖状態は、過酸化脂質や Advanced glycation end product (AGE) の産生増加などによって、神経細胞を障害する可能性が指摘されている。糖尿病のモデル動物の脳では過酸化脂質や AGE の増加があることが明らかにされており、これらによる神経細胞障害が、先にふれた糖尿病患者の脳萎縮や認知機能低下に関与している可能性がある。

(3) インスリンの関与

2 型糖尿病では、インスリン抵抗性による高インスリン血症を伴うことが多いが、血中のインスリン

* Hiroyuki Umegaki: Department of Geriatrics Nagoya University Graduate School of Medicine

は Blood brain barrier を通過し、脳内のインスリン受容体に結合することがわかっている。最近、多くの報告によって、高インスリン血症やインスリン抵抗性状態が認知機能低下や認知症の発症の危険因子であることが明らかにされ注目されている¹¹⁾。

4. まとめ

糖尿病は、高齢者の認知機能低下や認知症発症に関与しているが、その機序については今後さらに検討をすすめ明らかにする必要がある。

引用文献

- 1) Miles WR, Root HF. Psychologic tests applied to diabetic patients. Arch Intern Med 1922; 30: 767-77
- 2) Wolf-Klein GP, Siverstone FA, Brod MS, et al. Are Alzheimer patients healthier? J Am Geriatr Soc 1988; 36: 219-24
- 3) Strachen MW, Ewing FM, Deary IJ, et al. Is type 2 diabetes associated with an increased risk of cognitive dysfunction? A critical review of published studies. Diabetes Care 1997; 20: 438-45
- 4) Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, et al. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. Neurology 1999; 53: 1937-42.
- 5) Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. Lancet Neurol 2006; 5: 64-74
- 6) Peila R, Rodriguez BL, Luaner LJ. Honolulu-Asia Aging Study. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. Diabetes 2002; 51: 1256-62
- 7) Berri MS, Silverman JM, Davis KL, et al. Type 2 diabetes is negatively associated with Alzheimer's disease neuropathology. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2005; 60: 471-5
- 8) Umegaki H, Iimuro S, Kaneko T, et al. Factors associated with lower mini mental state examination scores in elderly Japanese diabetes mellitus patients. Neurobiol Aging 2008; 29(7): 1022-6
- 9) Akisaki T, Sakurai T, Tanaka T, 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; 22: 376-84.
- 10) Umegaki H, Kawamura T, Mogi N, Umemura T, Kanai A, Sano T. Glucose control levels, ischaemic brain lesions, and hyperinsulinaemia were associated with cognitive dysfunction in diabetic elderly. Age and Ageing 2008; 37: 459-61
- 11) Suzuki M, Umegaki H, Uno T, et al. Association between insulin resistance and cognitive function in elderly diabetic patients. Geriatr Geriatr Intr 2006; 6: 254-9

この論文は、平成 22 年 10 月 30 日（土）第 18 回中部老年期認知症研究会で発表された内容です。