

# 糖尿病性認知症

## Diabetes-related dementia

東京医科大学高齢総合医学分野

羽生春夫\*

はじめに

高齢者の増加に伴い、認知症と糖尿病患者が急増している。そして最近の研究から、両疾患の間には密接な病理・病態学的関連が認められ、糖尿病が認知症やアルツハイマー病（Alzheimer's disease, AD）の発症リスクを高めることが明らかとなってきた。その成因や病態に関してはまだ不明な点も多いが、ADや血管性認知症とは異なり、糖代謝異常が認知症の発症に深く関与していると考えられる「糖尿病性認知症 Diabetes-related dementia」という臨床病型の存在も注目されている<sup>1)</sup>。本稿では、糖尿病と認知症の関連、糖尿病性認知症の概念について解説する。

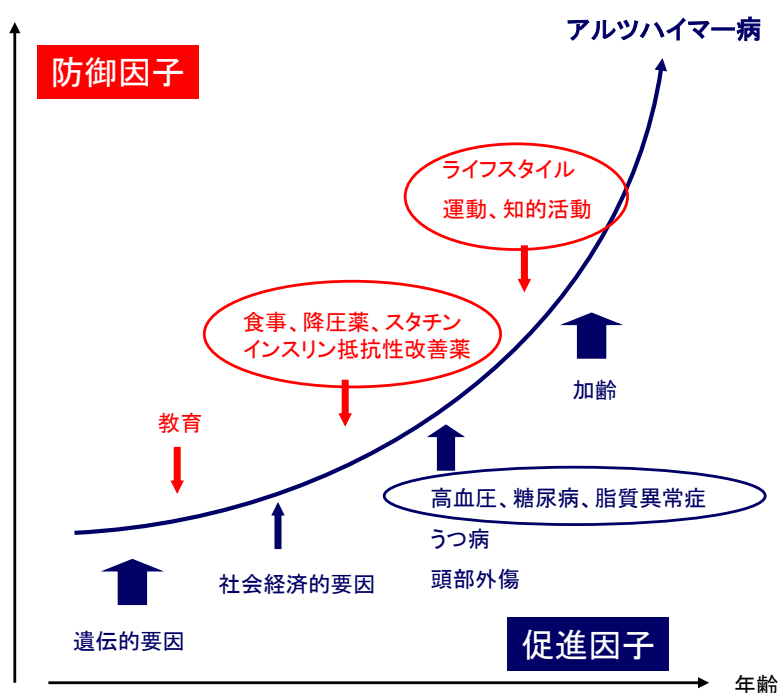


図1 アルツハイマー病発症の促進因子と防御因子

### 生活習慣病と認知症

生活習慣または生活習慣病が、血管性認知症のみならず、ADの発症や進行にも深く関係していることが知られるようになり、この観点からの対応が注目されている。特に中年期からの高血圧、糖尿病、脂質異常症、メタボリック症候群はADの発症リスクを高め、病理学的変性過程を促進するという研究報告が増えつつある（図1）<sup>2)</sup>。反対に、運動習慣や知的活動、健康的な食生活などは認知症予防に有効とされ、今後増加していく高齢者認知症への対策としての位置づけが期待される。これらの生活習慣や生活習慣病のAD発症への累積寄与率は約50%を超

えることから<sup>3)</sup>、生活習慣を基盤とした高齢者ADを“コントロール可能”なまたは“予防可能”な認知症とみなすこともできる。

### 糖尿病と認知症

生活習慣病との関連では特に、糖尿病とADとの関連が注目され、基礎的ならびに臨床的な研究成果が蓄積されつつある。一般に、糖尿病は、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

\* Haruo Hanyu: Department of Geriatric Medicine, Tokyo Medical University

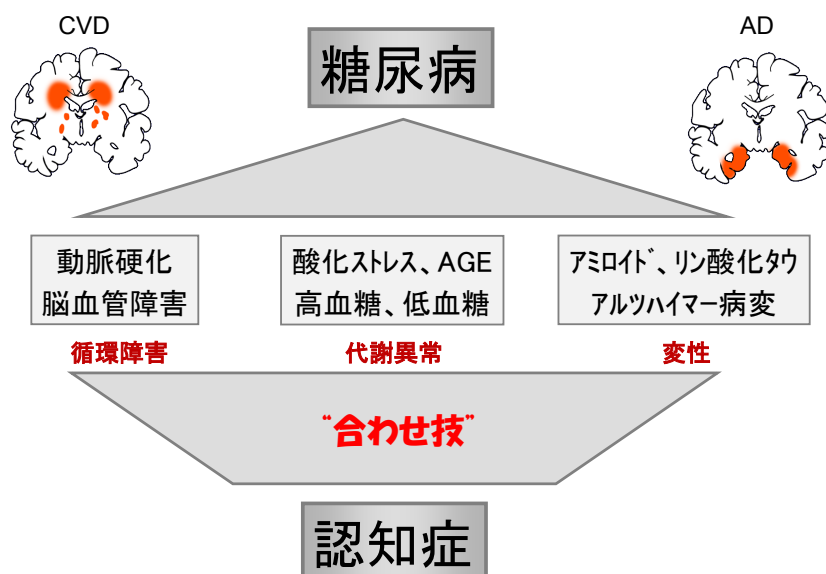
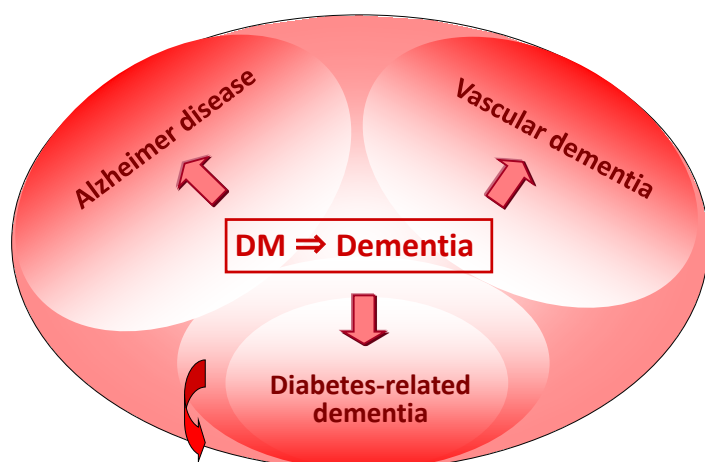


図2 糖尿病と認知症の関連



高齢、HbA1cが高い、糖尿病の罹病が長い、インスリン治療例が多い、海馬萎縮は軽度、ApoE4保有者が少ない、注意力・遂行機能障害は高度・遅延再生障害は軽度、進行が緩やか

図3 糖尿病を伴う認知症の病型分類

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2)<sup>1)</sup>。高齢者ではこれらの循環障害、代謝異常、変性過程が混在し、いわゆる“合わせ技”として認知症の発症を早めているものと推察される。

### 糖尿病性認知症

ADや脳血管性病変よりも、糖代謝異常が認知症の発症に深く関与している臨床病型があり、我々はこれを“糖尿病性認知症”と呼んでいる(図3)<sup>4,5)</sup>。本症はADと臨床診断されていることが多いが、ADの特徴的な脳画像所見(海馬の萎縮や頭頂側頭葉の血流低下)を呈することは少なく、臨床的にはやや

高齢、糖尿病のコントロールが不良、近時記憶障害よりも注意・集中力や遂行機能の障害が目立ち、進行はやや緩やかという特徴をもつ。また、アミロイドPETは陰性のことが多く、タウPETでは集積がみられることから、糖毒性と関連したタウオパチー+非特異的神経細胞障害が背景病理として推察される。さらに、本症では、IL-6などの炎症性マーカー<sup>6)</sup>や酸化ストレスマーカー<sup>7)</sup>、ペントシジンのようなAGE<sup>8)</sup>がADと比較して有意に高値を示し、MMSEなどの認知機能との相関もみられることから、ADとは異なる病態が発症や進行に関与している可能性がある。また、糖尿病とフレイルとの関連も指摘されているように、本症ではフレイルの有症率が高く<sup>9)</sup>、特に身体活動量の低下、握力低下、歩行速度の低下が多くみられる。しかし、バイオインピーダンスで測定された四肢筋量の有意な低下はみられず、筋量よりも筋質の低下が関与している。すなわち、サルコペニアというよりはダイナペニアというべき状態と考えられる<sup>10)</sup>。

治療としては血糖の管理が優先されるべきである。実際、血糖の是正によって認知機能の一部(注意や遂行機能など)が一時的に改善することがある。また、背景にはインスリン抵抗性が認められるため、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<sup>11)</sup>。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、AGE生成抑制薬なども期待できるかもしれない。さらにフレイルやダイナペニアに対する老年医学的介入の重要性がうかがわれる。

本症の治療やケアを考える上でも、正確な診断と鑑別は重要であり、表1に我々が提案している診断ガイドラインを示す<sup>12)</sup>。

表 1 糖尿病性認知症の診断のためのガイドライン

<p>1. 2型糖尿病：コントロールは不良のことが多い。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>5. 脳脊髄液：リン酸化タウ蛋白は正常(時に軽度の上昇)、Aβ42の低下はみられない。</p> <p>6. アポリポ蛋白E(ApoE)遺伝子多型：ApoE4キャリアは少ない(30%以下)</p> <p>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</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

おわりに

生活習慣病関連認知症のうち糖尿病性認知症は究極の病型であり、糖尿病の適切な治療や管理が、認知症の改善や進行抑制、さらには発症予防にもつながる。最近、英国を含む海外からの報告によると、認知症患者は減少傾向にあるという<sup>12)</sup>。この背景には教育歴の向上の他に、血管性危険因子や生活習慣の改善が寄与しているらしい。したがって、糖尿病を含む生活習慣病の観点から認知症の病態解明や治療法の開発、さらには予防まで可能となり、生活習慣病対策がより現実的なアプローチとして期待される。

文献

1) 羽生春夫：糖尿病と認知症. SRL 宝函 37:4-10, 2016.

2) Fratiglioni L, et al: An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. Lancet Neurol 3:343-53, 2004.

3) Barnes DE, et al.: Lancet Neurol 10:819-828, 2011.

4) 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.

5) Fukasawa R, et al: Identification of diabetes-related dementia: longitudinal perfusion SPECT and PiB

PET studies. J Neurol Sci 349: 45-51, 2015.

6) Fukasawa R, et al.: Elevated inflammatory marker in diabetes-related dementia. Geriatr Gerontol Int.14:229-231, 2014.

7) Hatanaka H, et al.: Peripheral oxidative stress markers in diabetes-related dementia. Geriatr Gerontol Int.16:1312-1318, 2016.

8) Hirose D, et al.: Circulating levels of advanced glycation end products in diabetes-related dementia. J Am Geriatr Soc 63:2196-2198, 2015.

9) Hirose D, et al.: Frailty in diabetes-related dementia. Geriatr Gerontol Int.16: 653-655, 2016.

10) Hirose D, et al.: Diabetes-related dementia is associated with dynapenia, but not with sarcopenia. Geriatr Gerontol Int.17:175-177, 2017.

11) Sato T, et al: Efficacy of PPAR-γ agonist pioglitazone in mild Alzheimer’s disease. Neurobiol Aging 32: 1626-1633, 2011.

12) Hanyu H, et al. Guidelines for the clinical diagnosis of diabetes-related dementia. J Am Geriatr Soc 63:1721-1723, 2015.

この論文は、平成 28 年 6 月 25 日 (土) 第 21 回九州老年期認知症研究会、平成 28 年 7 月 30 日 (土) 第 30 回老年期認知症研究会で発表された内容です。