

# 糖尿病と認知症 —最新の知見

東京医科大学 高齢総合医学分野 (高齢診療科)  
主任教授

羽生 春夫

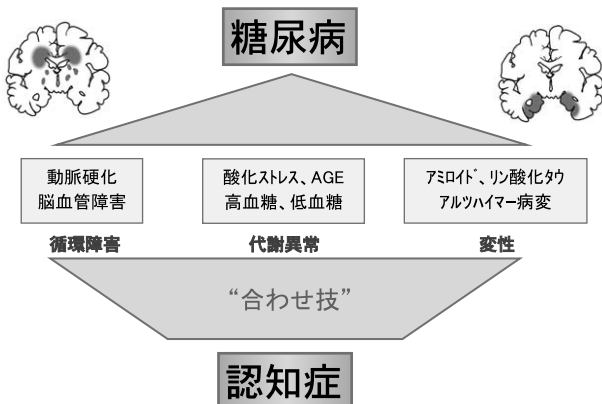
## はじめに

2型糖尿病は血管性認知症 (vascular dementia, VaD) やアルツハイマー病 (Alzheimer's disease, AD) の発症リスクを高めるが、実際には糖尿病と関連する認知症の病理・病態学的背景は多様である。我々は AD 病理や血管性病変の関与がないかあっても軽度で、糖代謝異常が認知症の発現に深く関与している一群に対して“糖尿病性認知症 diabetes-related dementia”という臨床病型を提唱している<sup>1) 2)</sup>。本稿では、本症に関する我々の検討成績を概説する。

## 糖尿病による認知症の病理・病態学的背景

糖尿病による認知症の発症機序として、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による AD 病理の促進などが推定されている (図1)<sup>2)</sup>。

図1 糖尿病による認知症の発症機序

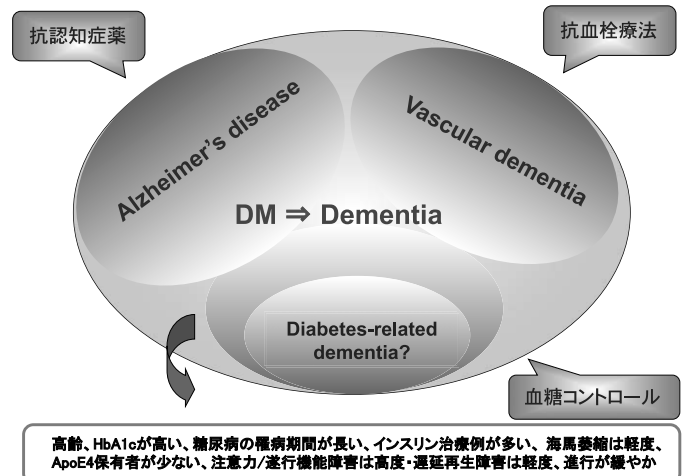


病理学的研究では、糖尿病患者やインスリン抵抗性がみられると、老人斑や神経原線維変化の出現が促進されるという報告がある<sup>3)</sup>。一方、糖尿病を伴う AD 患者においては、老人斑や神経原線維変化が必ずしも増加しておらず、むしろ一部の研究ではアミロイド斑は非糖尿病患者と比べて少ないという報告もある<sup>4)</sup>。東京都高齢者ブレインバンクからの報告では、糖尿病患者では老人斑や神経原線維変化はより多く認められたが(特に老人斑よりも神経原線維変化の方が多い)、AD の病理学的診断基準とされる Braak 分類の stage IV 以上の神経原線維変化や CERAD の stage C 以上の老人斑の変化はむしろ少なかった。すなわち、糖尿病は AD の病理学的変性過程を促進するが、完成された AD 病理を示すことは少ないといえる。これは、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くなっていることを示している。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。

## 糖尿病性認知症の提唱

高齢者では種々の病変からなる混合病理を示すことが多いが、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) によって治療や対応は異なってくる。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認知症の発症に深く関わっている一群があり、我々は“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。これは、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、6) 大脳萎縮はみられるが、海馬の萎縮が軽度であ

図2 糖尿病性認知症の位置づけとその臨床的特徴



る、7) 注意力や遂行機能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る (図2)<sup>5)</sup>。MRI で血管性病変はみられないか、あってもわずかであり、SPECT でも AD に特徴的な頭頂側頭葉の血流低下は認められないことが多い。アミロイド PET でも半数以上の患者で集積を認めず<sup>6)</sup>、脳脊髄液検査でも AD にみられるようなリン酸化タウの有意な上昇や Aβ42 の低値は認められないことが多い。本症は、2型糖尿病を有する高齢者認知症の約 10% を占め、AD とは病理、病態が異なり治療やケアの観点からも区別されるべきである。表1に我々の提案した臨床診断基準のガイドラインを示す<sup>7)</sup>。

表1. 糖尿病性認知症の臨床診断ガイドライン

- 2型糖尿病: コントロールは不良のことが多い。
- 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。
- 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。
- 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は陰性のことが多い。
- 脳脊髄液: リン酸化タウ蛋白は正常か軽度上昇するが、Aβ42の低下はみられない。
- 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)
- 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ど

## 糖尿病性認知症の治療とケア

本症では血糖の管理が優先されるべきであり、実際に、高血糖の是正によって、注意・集中力や遂行機能を含む認知機能の一部が一時的に改善することは稀ではない。さらに、インスリン抵抗性はすべての病型に共通してみられ、インスリン抵抗性改善作用とともに PPAR $\gamma$  作動薬としてのピオグリタゾン<sup>8)</sup>は認知機能障害の進行抑制にも期待できる<sup>8)</sup>。さらに、糖尿病性認知症ではプレレイルやフレイルの有症率が高く、特に筋力の低下や歩行速度の低下が有意に多くみられた<sup>9)</sup>。フレイルは、ADL や QOL の低下につながりやすく、適切な介入によって介護を予防できる可逆的な状態であるため、治療やケアの重要性がうかがわれる。

## おわりに

高齢者の AD を含む認知症の多くは生活習慣 (病) との関連が深く、生活習慣関連認知症ともいえるが、糖尿病性認知症はその中でも究極の臨床病型である。糖尿病の適切な治療やコントロールが、認知症の一時的な改善や進行抑制、さらには発症予防も期待される点で、これは“controllable dementia”または“preventable dementia”とみなすこともできる。

## 文献

- 羽生春夫: 糖尿病と認知症。Brain and Nerve 2014; 66:129-134.
- 羽生春夫: 糖尿病性認知症の概念と臨床を含めて。日内会誌 104: 1901-1906, 2015
- Matsuzaki T, Sasaki K, Tanizaki Y, et al. Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer disease: the Hisayama study. Neurology. 2010; 75:764-70.
- Kalaria RN: Diabetes, microvascular pathology and Alzheimer disease. Nat Rev Neurol 2009; 5:305-306.
- Fukasawa R, Hanyu H, Sato T, et al: Subgroups of Alzheimer's disease associated with diabetes mellitus based on brain imaging. Dement Geriatr Cogn Disord 2013; 35:280-290.
- Fukasawa R, Hanyu H, Shimizu S, et al: Identification of diabetes-related dementia: longitudinal perfusion SPECT and amyloid PET studies. J Neurol Sci 2015;349:45-51.
- Hanyu H, et al. Guidelines for the clinical diagnosis of diabetes-related dementia. J Am Geriatr Soc 2015; 63:1721-1723.
- Sato T, Hanyu H, Hirao K, et al: Efficacy of PPAR- $\gamma$  agonist pioglitazone in mild Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 2011;32: 1626-1633.
- Hirose D, Hanyu H, Fukasawa R, et al. Frailty in diabetes-related dementia. Geriatr Gerontol Int 2016;16:653-655.