

○かかりつけ医のための認知症Q&A

認知症に関して患者さんやご家族からよく聞かれること

糖尿病や高脂血症と認知症の関連はありますか

回答者 清原 裕

はじめに

高血圧、糖尿病、高脂血症など動脈硬化の危険因子は、脳血管障害を引き起こして脳血管性認知症（vascular dementia：VD）の原因となる。近年、アルツハイマー病（Alzheimer disease：AD）における血管因子の関与が注目されており、これら動脈硬化の危険因子がADの成因にも関与しているとの説が提起されている<sup>1)</sup>。そこで本稿では、最近の知見を紹介しながら、糖尿

病および高脂血症と認知症との関係について述べる。

糖尿病と認知症

従来、糖尿病は脳血管障害の代表的な危険因子であることから、認知症のなかでもVDの発症要因として考えられてきた。しかし、最近の疫学研究や基礎的研究から、糖尿病がADの発症に密接に関連していることが明らかになりつつある。表に、糖尿病と認知症発症の関係を検討した世界各地の追跡研究のうち、多変量解析で他の危険因子の影響を調整した成績をまとめた。その結果、糖尿病はほとんどの研究において全認知症およびVDの共通の危険因子となった。また、糖尿病は一部の研究でADに対しても有意な危険因子として取り上げられた。福岡県久山町では、剖検を基盤にした精度の高い心血管病の疫学調査（久山町研究）が進行中である。この久山町における高齢者の追跡調査でも、

## 大規模追跡研究における認知症発症に対する糖尿病の相対危険、多変量解析

対象集団、国	対象者数(人)	年齢	相対危険		
			全認知症	VD	AD
Hisayama Study、日本	826	65歳以上		ns	2.7
Rotterdam Study、オランダ	6,370	55歳以上	1.9	ns	1.9
Honolulu Asia Aging Study、米国	2,574	75歳以上	1.5	2.3	1.8
WHICA Project、米国	1,262	65歳以上		3.4	ns
CSHA、カナダ	5,574	65歳以上	ns	2.0	ns
Kungsholmen Project、スエーデン	1,473	75歳以上	1.5	3.6	ns
OCTO-Twin Study、スエーデン	702	80歳以上	1.5	2.5	ns

VD: 脳血管性認知症、AD: アルツハイマー病、ns: 有意差なし

WHICA Project: Washington Heights-Inwood Columbia Aging Project

CSHA: Canadian Study of Health and Aging

糖尿病はADの有意な危険因子であった(相対危険2・7倍)。

基礎的研究によつて、糖尿病は様々な機序を介してADの発現に関与することが示されている。肝、腎、筋肉と共に脳内に高度に発現しているインスリン分解酵素(insulin-degrading enzyme: IDE)は、ADの中核物質であるアミロイドベータ蛋白(amyloid β-protein: Aβ)の分解作用を有するが、糖尿病ではその活性が低下しているとの報告がある<sup>3)</sup>。また、高血糖では終末糖化産物(advanced glycation end-products: AGEs)の形成が促進されるが、これが脳内におけるアミロイド沈着、タウ形成、細胞内酸化ストレスを増強することで、ADの発症に関与する可能性が指摘されている<sup>3)</sup>。

### 高脂血症と認知症

最近、基礎的研究の分野でADの発症と脂質代謝との関連性が注目を集めている。例えば、

培養神経細胞のコレステロール含有量とAの分泌量に正の関連があることが報告されている<sup>4</sup>。また、高コレステロール食によって脳内の不溶性Aの量が増え、その沈着が増強するという動物実験の成績もある<sup>5</sup>。しかし、これまで報告されている前向き追跡研究のほとんどで、血清コレステロールレベルとAD発症の間に有意な関連は認められていない。なかには血清コレステロールレベルの上昇が認知症のリスクを低下させたという報告もある<sup>6</sup>。また、大規模介入試験の成績では、スタチンの服用と認知症発症の間に明らかな関連は認められなかった<sup>7</sup>。つまり、基礎実験のレベルではコレステロールとAとの関連性が強く示唆されるが、疫学調査の成績はそれを支持していない。高コレステロール血症と認知症(とくにAD)との直接的関係は否定的と思われる。

## おわりに

糖尿病は動脈硬化を促進してVDの危険因子となり、合併する代謝異常によってADのリスクも促進すると考えられる。一方、高コレステロール血症と認知症との関連を指摘する疫学的知見は乏しい。ADの成因における血管因子の関与の問題は、今後慎重に検証すべき課題として残されている。

(九州大学大学院医学研究院 教授 環境医学)

## 文献

- 1) de la Torre, JC, et al.: Lancet Neurol., 3, 184~190 (2004)
- 2) 清原 裕: 神経内科 58 (Suppl. 3), 1~10(2003)
- 3) Biessels, GI, et al.: Lancet Neurol., 5, 64~74(2006)
- 4) Fears, ER, et al.: Neuroreport, 10, 1699~1705(1999)
- 5) Refolo, LM, et al.: Neurobiol. Dis., 7, 321~331(2000)
- 6) Mielke, MM, et al.: Neurology, 64, 1689~1695(2005)
- 7) Shepherd, J, et al.: Lancet 360, 1623~1630(2002)