

疾患

糖尿病や高脂血症と認知症の
関連性がありますか

回答者 羽生 春夫

はつめい

従来、糖尿病や高脂血症は脳卒中の危険因子の一つであることから、認知症の中でも脳血管性認知症 (vascular dementia: VaD) の発症要因として考えられてきた。しかし最近、VaDばかりではなく、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) の病因や病態にも深く関与しているという報告が増えつつある。本稿では、糖尿病や高脂血症と認知症との関わり、とくにAD発症との関連について解説する。

糖尿病

1) 疫学研究

近年行われた複数の大規模疫学研究の結果によると、糖尿病によるADの発症リスクは健康人の約2倍であることが推察される。中でも薬物治療群、とくにインスリン治療群の発症リスクが高く、またADの遺伝的な危険因子であるApoE ε4保持者で相対危険度が高い。

2) 神経心理学的研究

糖尿病患者の認知機能に関して、Strauchanらは19編の文献報告をレビューし、このうち13編では少なくとも1つ以上の認知機能障害を認め、とくに言語性記憶力障害が最も多かったとしている。

65歳以上の地域在住高齢女性についてDigit Symbol test, Trails B test, m-MMSE によりて認

知機能を初回時と3～6年後に評価した検討では、糖尿病群は非糖尿病群と比べて、観察開始時にすでに認知機能が低下しており、さらに経過とともに認知機能の悪化も見られた。とくに15年以上の糖尿病歴を有する場合には、認知機能の障害とその進行は非糖尿病群のそれと比べてそれぞれ1・4～3・2倍、1・6～2・1倍の危険度と算出された(Greggら、2000)。

3) 脳の形態学的、病理学的研究

Rotterdam 研究では、認知症でない高齢者のMRIによる海馬および扁桃体の体積測定が行われ、2型糖尿病患者は非糖尿病患者と比較して、海馬および扁桃体の体積が有意に減少していた。これらの萎縮の程度は脳血管性病変の有無に影響されていなかったことから、海馬と扁桃体の萎縮は糖尿病による脳血管障害が原因ではなく、糖尿病の存在がADの病理過程に直接関連している可能性を示唆している。

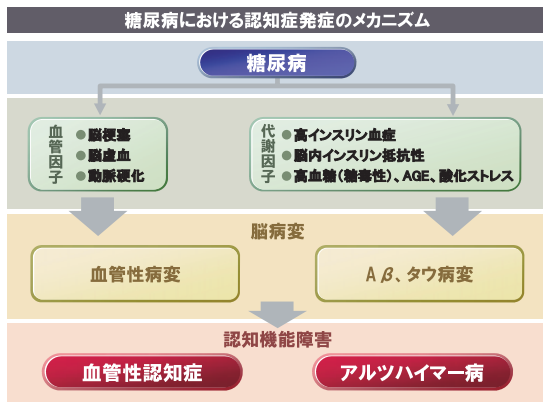
Honolulu-Asia Aging 研究でも、APOE ε4を持つ2型糖尿病患者では、海馬に老人斑が出現する相対危険度は3・0、神経原線維変化が出現する相対危険度は海馬で2・5、皮質で3・5、脳血管のアミロイド沈着の相対危険度は6・6となり、臨床結果を裏付ける病理学的成績が得られている。

しかし一方、糖尿病患者では老人斑や神経原線維変化を含むAD病変が、非糖尿病患者と比べて高度に観察されなかったという報告も複数あり、非AD病変またはADと関連した他の病理学的変化が、認知機能の低下に関連している可能性もある。

4) 糖尿病における認知症発症のメカニズム

糖尿病に伴う脳梗塞や動脈硬化などの血管要因に加えて、高血糖や高インスリン血症、インスリン抵抗性を含む代謝要因が、ADの病理過程に関与している(図①)。

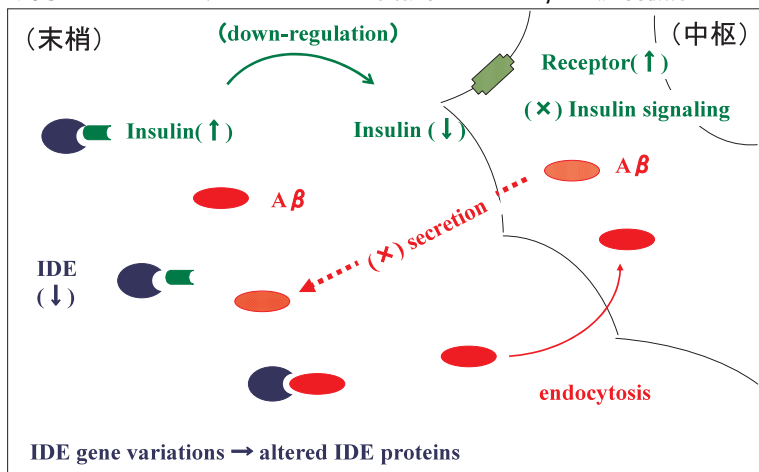
① 糖尿病における認知症発症のメカニズム



高インスリン血症は、炎症反応を惹起し、酸化ストレスマーカーの分泌を介してA β （アミロイド 蛋白）の産生につながる一方、インスリン分解酵素（insulin-degrading enzyme: IDE）はA β をも基質としているため、高イン

スリン血症によってA β の分解が阻害される。実際、AD患者の海馬ではIDE活性の低下が見られ、A β の分解系に重大な障害のあることが示されている。さらに、ADでは第10染色体上にあるIDE関連遺伝子の異常も指摘されており、IDEの合成低下や機能障害によってA β の分解が障害されている可能性もある。一方、インスリンは血液脳関門を通過し、脳内のインスリン受容体に結合するが、この受容体は海馬や大脳皮質に高濃度に分布している。最近、インスリンシグナルがエネルギー代謝だけではなく、記憶や学習にも重要な役割を果たしていることが明らかとなった。実際、AD脳では、インスリン受容体が増加しているが、インスリンシグナルの伝達に重要な tyrosin kinase 活性は低下し、脳内インスリン抵抗性の存在が推測されている。長期間に及ぶ高インスリン血症によって、インスリンの脳内移行が減り、脳内インスリンの合成の低下とともに、ついには脳内イ

②高インスリン血症とインスリン抵抗性による Aβ の沈着機序



(IDE=insulin-degrading enzyme)

(文献 2) をもとに著者改変)

高インスリン血症によって、IDE が減少し Aβ の分解が阻害される。インスリンは血液脳関門を通過するが、高インスリン血症はインスリンの脳内移行を down-regulate し、脳内インスリンの合成も低下する。脳内インスリン受容体は増加するが、インスリンシグナル伝達は障害され、インスリン抵抗性となってくる。脳内インスリンは神経細胞内の Aβ を細胞外へ分泌する作用を有するが、脳内インスリンの減少から、細胞内 Aβ の蓄積につながる。細胞外 Aβ のクリアランスの障害とともに、Aβ の蓄積からアミロイド形成が開始される。(IDE は基本的には細胞質に局在するため、Aβ の分解に対しては間接的であるとの意見もある。)

インスリンの低値につながる。インスリンは神経細胞内の A を細胞外へ分泌する作用を促進するが、脳内インスリンの低値から神経細胞内に A が蓄積し、アミロイド形成が開始され、前述のクリアランスの障害と相まって細胞外沈着も促進されるようになる(図②)。さらに、インスリンがタウのリン酸化を調節し、神経原線維変化の形成にも関与していることが知られている。また、高血糖によって生じる AGE(advanced glycation end-product) が A の沈着や凝集、タウ形成、細胞内酸化ストレスの増加を引き起こすことも明らかとなってきた。

最近、AD脳に見られるインスリンやインスリン様成長因子(IGF-I, IGF-II)などのシグナル伝達の異常は、エネルギー代謝の異常やアセチルコリンの低下とも関連し、脳内に見られる特異な変化であることから、「3型糖尿病」と呼ぶべきであるとする意見もある(de la Monteら、2005)。

5) 治療との関連

PPAR アゴニストとしての作用を持つチアゾリジン誘導体は、インスリン抵抗性改善薬として臨床使用されているが、A の沈着抑制や炎症反応の抑制など神経保護的な効果が期待されている。最近、軽症のADやMCI患者を対象として6カ月間のrosiglitazoneとプラセボの無作為二重盲検試験が行われた。その結果、rosiglitazone投与群で記憶や注意力の改善が得られた(Watsonら、2005)。一方、脳内インスリンの低下を補う新しい試みとして、イン

スリンの経鼻投与がある。早期ADやMCI患者への短期効果を検討した成績では、低血糖の危険性がなく、ApoE4非保持者で言語性記憶力の改善が見られた(Regerら、2006)。将来的には、IDE活性を高める薬剤やIDEの遺伝子治療なども期待されよう。

高脂血症

コレステロール代謝異常がA の産生や凝集、神経細胞変性に関与しているという基礎実験のデータは数多いが、臨床レベルでは、コレステロールとAD発症との関連について一致した成績は得られていないのが現状である。

1) ADとコレステロールに関する臨床研究

表③に、ADとの関連について肯定的な報告と否定的な報告を示す。相反する成績が見られた理由として、血清コレステロール測定の時期と認知症発症との時間的な関連が挙げられるが、さらに血液脳関門によって隔絶された脳内と未

③ コレステロールとADに関する臨床研究

肯定的な報告

1. 中年期の高 Chol 値が AD 発症の危険因子となる (Notkola ら、1998)
2. ApoE ε 4 を持たない群で、Chol 値と AD 発症との間に正の相関がある (Evans ら、2002)
3. 中年期の高 Chol 血症が老年期の MCI 発症の危険因子となる (Kivipelto ら、2001)
4. 血清 LDL の上昇、HDL の低下が脳内 Aβ の沈着量と相関する (Kuo ら、1998)
5. HDL 値と老人斑や神経原繊維変化の出現頻度との間に正の相関がある (Laurer ら、2001)

否定的な報告

1. 高 Chol 血症は AD の発症をおさえる (Reits ら、2004)
2. 高 Chol 血症は MCI から認知症への進展を抑制する傾向がある (Solfrizzi ら、2004)
3. 70歳時の高 Chol 血症は、79 88歳時における認知症の発症をおさえる (Mielke ら、2005)
4. AD と診断される15年以上前から血清 Chol 値は低い (Stewart ら、2007)

梢のコレステロール代謝の違いなどの問題も挙げられよう。

2) ADとスタチンに関する臨床報告

治療に関しても、コレステロール値を下げるべきか否か、スタチンの投与がADの発症抑制に有用か否か、など一定のコンセンサスは得られていない。

Wolozin ら、Jick らによつて、スタチン服用者は非服用者に比べてADの発症率に有意な低下が見られたという報告がなされ、大きな関心と呼んだ。しかし、スタチンの脳内移行の問題や case-control デザインに問題があるとの指摘もなされた。その後、大規模前向き臨床試験の成績が報告された。心血管系の疾患やリスクを有する患者を対象とした HPS (Heart Protection Study) では、シンバスタチン服用群とプラセボ服用群の間で認知機能に有意差が見られなかった。同じように PROSPER (the Prospective

Study of Pravastatin in Elderly at Risk) の二次解析でも、プラバスタチン服用群とプラセボ服用群の間で認知機能に有意差は見られなかった。これらの報告でも、認知機能検査法、治療期間、スタチン投与量を含む研究デザインの問題が指摘されている。一方、軽度から中等度のADを対象とした最近の無作為化対照比較試験では、シンバスタチンやアトロバスタチン服用群で、認知機能の悪化や行動障害の増悪がプラセボ群より有意に緩和されたとする報告もある (Simons 45, 2002, Sparks 5, 2005)。スタチンには血管内皮機能の改善、血栓形成の抑制、炎症作用などの多面的効果が知られており、神経細胞保護的に作用する可能性もある。スタチンのAD発症予防効果についても、まだ多くの検討の余地が残されている。

おわりに

認知症 とくにADとの関わりを中心に概説

した。高脂血症との関連については、少なくとも臨床レベルでは一定のコンセンサスが得られていない。しかし、糖尿病との関連については、分子メカニズムも含めてかなり明確になりつつある。そして今後、インスリン代謝異常の是正が、ADの治療戦略を考える上で新たな切り口となる可能性がある。

(東京医科大学 准教授 老年病科)

文献

- 1) 羽生春夫：アルツハイマー型痴呆と糖尿病 老年精神医学誌 16, 420-426 (2005)
- 2) Biessels, GJ, et al: Risk of dementia in diabetes mellitus : a systemic review. Lancet Neurol, 5, 64-74 (2006)
- 3) Craft, S, et al : Insulin and neurodegenerative disease : shared and specific mechanisms. Lancet Neurol, 3, 169-178(2004)
- 4) Qiu, WQ, et al. : Insulin, insulin-degrading enzyme and amyloid- β peptide in Alzheimer's disease : review and hypothesis. Neurobiol. Aging, 27, 190-198(2006)
- 5) 道川 誠：アルツハイマー病とコレステロール代謝

生化学'78, 831~839(2006)

6) 山崎恒夫：高脂血症 スタチンとアルツハイマー病
Dementia Japan, 19, 256~265(2005)

7) Martins, D., et al.: Apolipoprotein E, cholesterol metabolism, diabetes, and the convergence of risk factors for Alzheimer's disease and cardiovascular disease. Mol Psychiatry, 11, 721~736(2006)

8) Miida, T., et al.: Can statin therapy really reduce the risk of Alzheimer's disease and slow its progression. Curr. Opin. Lipidol, 16, 619~623(2005)

(最近の代表的な総論のみです)