

糖尿病

植木浩二郎

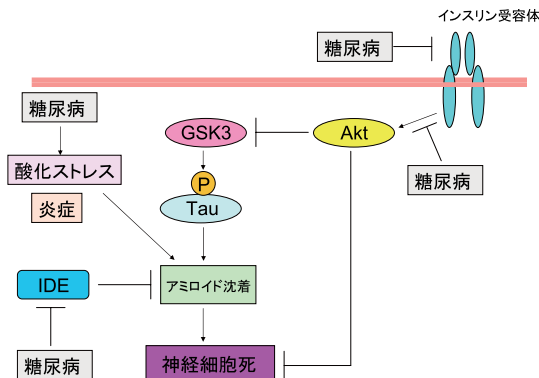
糖尿病・耐糖能障害と認知症

2006年の厚生労働省の調査によると、わが国では糖尿病を強く疑われる人が820万人にのぼり、予備群（耐糖能障害）も含めると1,870万人であり、40歳以上の4人に1人以上が糖尿病あるいはその予備群であると考えられている。一方、多くの疫学研究から糖尿病・耐糖能障害が高齢者における認知症の危険因子として認識されるようになってきている。

この理由として、糖尿病やその前段階である耐糖能障害に高血圧や脂質異常症を合併したメタボリックシンドロームの患者では、脳血管障

害の発症率が数倍高く脳血管性認知症の危険度が高まるのに加えて、最近ではアルツハイマー型認知症（AD）の危険も高まることが明らかとなってきた。後者に関しては、海外の多くの研究でも1.4¹⁾、2.2倍程度の相対危険度の増加がいわれているが、わが国の久山町研究では糖尿病や耐糖能障害がある場合4.6倍と極めて高いADの発症が認められている。ADの遺伝素因としてはApoE₄遺伝子のε₄型がよく相関を示すことが知られているが、近年インスリン分解酵素（IDE）がADの病態形成に重要なアミロイドの分解をも担っていることが

神経細胞内におけるインスリン作用と糖尿病状態におけるその障害による AD 発症のメカニズム



Akt : インスリンによって活性化されるセリン・スレオニンキナーゼ、GSK3 (glycogen synthase kinase 3) : Tau 蛋白をリン酸化するセリンスレオニンキナーゼで、Akt により不活性化される

明らかになれば、IDE の遺伝子多型と AD の発症リスクとの相関が報告されるようになってきている。³

また、糖尿病状態においては、IDE の発現・活性が低下するという報告もある。⁴ さらに近年、脳ことに海馬などにはインスリン受容体が豊富に発現しており、インスリン作用の低下は AD 発症の重要なステップである「tau 蛋白のリン酸化亢進をもたらすことが分かっている。⁵ 一方、肥満糖尿病やメタボリックシンドロームに認められる炎症性サイトカインの上昇や酸化ストレスの増加も AD の発症を増加させるといわれている。このような変化が神経におけるアポトーシスを亢進させると考えられるが、抗アポトーシス作用を持つインスリンシグナルの低下は、この変化を一層助長させると考えられる(図)。

糖尿病の管理と認知症

前記の脳血管性認知症あるいは AD の発症メカニズムから考えても血糖値のコントロールやインスリン抵抗性を改善することによって、脳

血管性認知症の予防やADの予防および病態改善が期待される。血糖値をコントロールする方法に関しては、インスリン抵抗性や炎症性サイトカインの抑制効果があることから考えると、チアゾリジン薬(TZD)がADの発症・進展予防に効果があるのではないかと期待されている。実際動物モデルでは、TZDによるアミロイド沈着の減少や認知機能低下抑制効果が認められ、ヒトにおいても前臨床試験で有効性を期待させる結果が出ている。

また、どの程度に血糖値をコントロールすればよいのかに関しては結論は出ていないが、自分が糖尿病と認識していない無治療の患者や認識していてもHbA_{1c}<7%とコントロール不良の患者では認知症の発症が有意に高いという報告もある⁶⁾。また、1型糖尿病ではあるがHbA_{1c}を低くコントロールした人ほど認知機能が有意に高いことも報告されており⁷⁾、厳格なコントロールが予後を改善することが期待されるが、比

較的高齢者の場合(ことに認知機能がすでに低下している場合など)には低血糖に対する配慮も十分に必要がある。

この他、ことに脳血管性認知症につながる脳梗塞の予防として血圧・脂質の管理も重要である。

認知症の管理と糖尿病

糖尿病患者には、食事療法の遵守・適正な服薬・インスリン自己注射などの高度の自己管理が要求され、認知機能が低下するとこれらの不遵守・不実行によりしばしば血糖コントロールの悪化が生じる。また、血糖コントロールの悪化によつて認知症がさらに進行するという悪循環をきたすことが考えられる。実際、当科の経験でも長谷川式知能評価スケールにおいて20点未満であるとインスリン自己注射の適切な施行が困難であり、介助者を要することが多い。

また、経口薬による治療患者においても服薬

コンプライアンスが著しく低下していることがあり、糖尿病のコントロール悪化を見たときに認知症の発症・進展を常に考慮に入れておく必要がある。したがって、糖尿病を合併している場合の認知症の予防や治療はことに重要であると考えられる。

認知機能障害が疑われた場合、画像診断などで病因・病態を把握し早期に適切な治療を開始することが必要である。ADの場合には、ドネペジルによるAD進行予防は、糖尿病のコントロールにとっても良好な影響が期待され、臨床試験による検証が待たれるところである。

おわりに

糖尿病は、動脈硬化の促進による脳血管障害や脳内のインスリン作用不足に基づくADを合併することが多く、糖尿病のコントロールはこれらの疾患の結果生じる認知症の予防にとっても重要である。逆に認知症合併糖尿病では血糖

コントロールを良好に保つことが困難になるといふ、互いに密接に関連した疾患である。今後両者を合併した患者が増加してくると考えられるが、両疾患の有効・かつ安全な治療法の確立が待たれる。

(東京大学大学院医学系研究科)

准教授 糖尿病・代謝内科)

文献

- 1) Haan, M.N. : Therapy Insight : type 2 diabetes mellitus and the risk of late-onset Alzheimer's disease. Nat. Clin. Pract. Neurol., 2, 159~166(2006)
- 2) Tite, F., et al. : Enhanced risk for Alzheimer disease in persons with type 2 diabetes and APOE epsilon4 : the Cardiovascular Health Study. Cognition Study. Arch. Neurol., 65, 89~93(2008)
- 3) Kim, M., et al. : Decreased catalytic activity of the insulin-degrading enzyme in chromosome10-linked Alzheimer disease families. J. Biol. Chem. 282, 7825~7832(2007)
- 4) Ho, L., et al. : Diet-induced insulin resistance promotes amyloidosis in a transgenic mouse model of

- Alzheimer's disease. *Faseb. J.*, 18, 902~904(2004)
- ↳Schubert, M., et al. : Role for neuronal insulin resistance in neurodegenerative diseases. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*,101, 3100~3105(2004)
- ↳Gao, L., et al. : An investigation of the population impact of variation in HbA1c levels in older people in England and Wales : from a population based multi-centre longitudinal study. *BMC, Public Health*, 8, 54(2008)
- ↳Jacobson, A.M., et al. : Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N. Engl. J. Med.*, 356, 1842~1852(2007)

