
認知症—超高齢社会の新しい 糖尿病合併症

Dementia-New Diabetic Complication in Aging Society

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター／センター長

井藤英喜*

1. はじめに

2010年9月に我が国の65歳以上の人口は、ついに全人口の23%を超えたと発表された¹⁾。しかし、我が国の高齢化は今後も進行し、高齢者人口は2055年には40%を超える超高齢社会となると推定されている²⁾。

社会の高齢化は、糖尿病や認知症の増加をもたらしている。これら、加齢にともなって高頻度となる疾患の発症原因の解明、治療法や予防法の開発は、高齢社会の大きな研究課題となってきている。そのような研究の進展の中で、糖尿病は認知症の大きな危険因子の一つとなることが明らかになってきている。そこで本稿では、両者の関係についての最近の研究の動向についてのべることをとする。

2. 高齢者糖尿病における認知症の頻度

高齢者糖尿病と非糖尿病の認知症の頻度について地域住民を用いて比較検討した14の報告をまとめたBiesselらは、すべての病型の認知症の頻度について検討した10論文のうち7論文が、アルツハイマー病の頻度について検討した13論文のうち8論文が、また脳血管認知症の頻度について検討した9論文のうち6論文が、高齢者糖尿病における認知症の発症頻度は非糖尿病と比較し有意に高値であったと報告している³⁾。高齢者糖尿病における脳血管認知症およびアルツハイマー病の頻度がどの程度高頻度になるかについては報告間で多少の差異はあるが、それぞれ、2~4倍および1.5~2.0倍程度である⁴⁾。

では日本人高齢者糖尿病における認知症の頻度は

どのくらいであろうか。図1は全国の10病院の外来に通院している65歳以上の高齢者1044例(左図)⁵⁾および東京都健康長寿医療センターに入院した高齢者糖尿病(右図)において認知症のスクリーニング検査であるMMSEを測定した結果を示したものである。いずれの検討においても、高齢者糖尿病の20%は、認知症の可能性の高いMMSE23点以下であった。高齢者糖尿病の5人に1人は認知症が疑われるという結果であり、より高齢になるほどその頻度は高値となる(右図)。

3. 糖尿病において認知症が多発するメカニズム

糖尿病において認知症が多発するメカニズムについて最近多くの研究が行われている。我々の検討によると、高血糖、後期糖化産物(AGE)高値、脳血管障害、うつ、さらにアルブミン低値などが危険因子として重要であることが明らかとなった^{6,7)}。その他、糖尿病に合併することの多い脂質異常症、高血圧、メタボリックシンドローム、インスリン抵抗性なども認知症の危険因子になると報告されている。

これら多種多様な危険因子を分類してみると、高血糖と、脳血管障害の危険因子および低栄養、うつなど老年症候群の3つに分けられる。

高血糖あるいはインスリン抵抗性は、細胞内の酸化ストレスの増加やエネルギー代謝、ミトコンドリア機能の低下、アミロイドβやリン酸化タウ蛋白の分解の低下を促進するとされている。これらを介して、高血糖・インスリン抵抗性は、糖尿病におけるアルツハイマー病の多発や、軽症認知症の顕在化な

* Hideki Ito, Director: Local Independent Administrative Agency, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology.

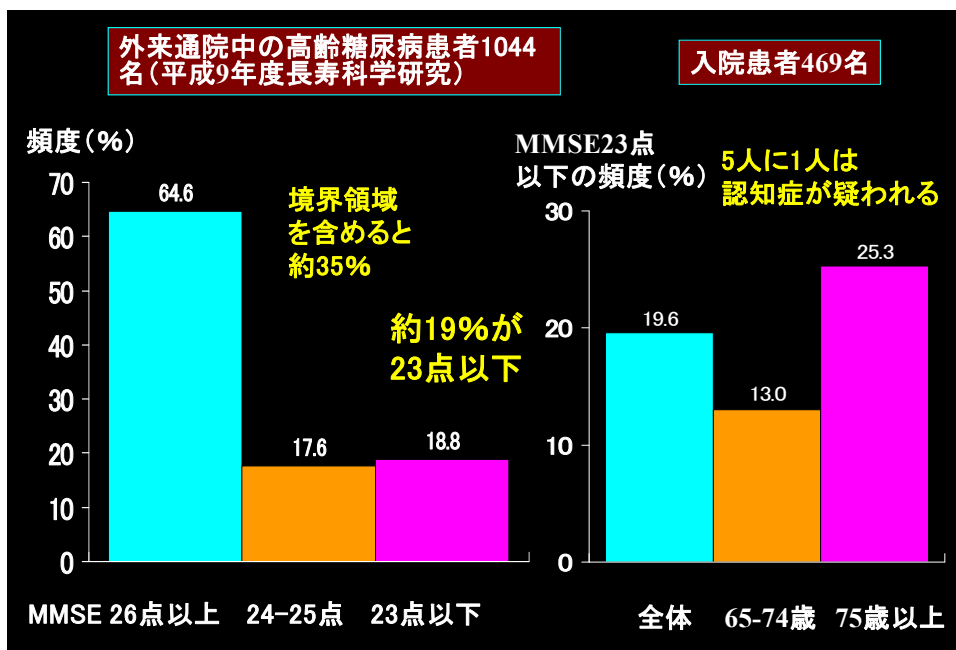


図1 高齢糖尿病患者の認知機能低下の頻度

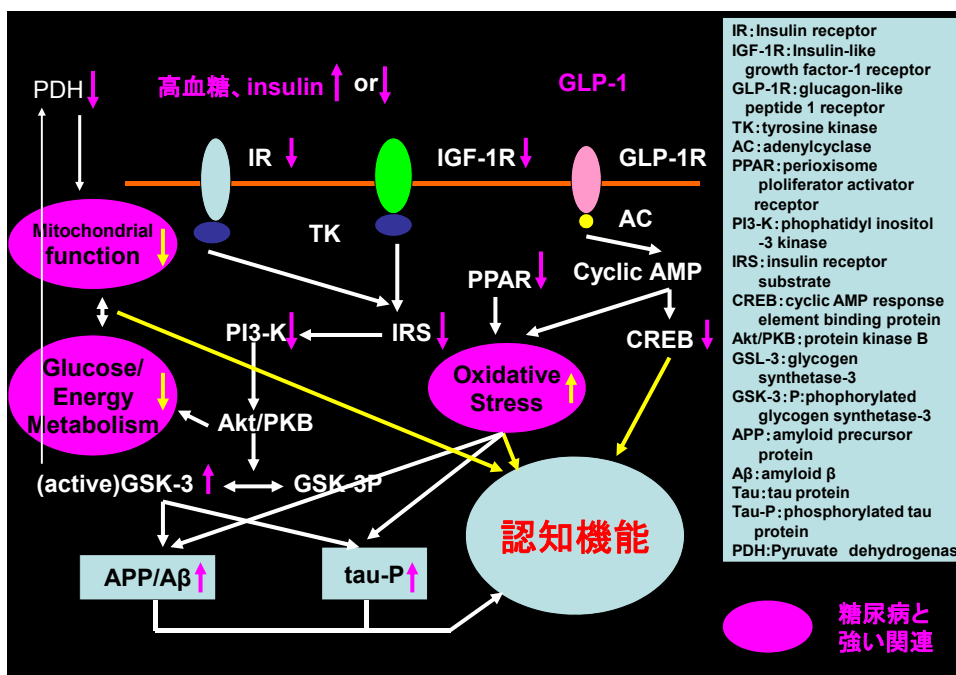


図2 高血糖インスリン抵抗性および GLP-1 製剤による治療と認知機能

どの原因となるのであろう。また、最近糖尿病治療により糖尿病患者の認知機能が改善することが報告されている^{6,8,9)}が、これらの結果も高血糖やインスリン抵抗性自体が何らかの認知機能の低下をもたらすことの傍証ともいえる。さらに、GLP1 製剤、DPP-4 阻害薬などのインクレチン関連糖尿病治療薬は実験動物の認知機能を改善することがみだされておられ糖尿病患者において同様の効果を発揮するか注目さ

れてきている。

ピオグリタゾンなどのインスリン抵抗性改善薬あるいはインクレチンの認知機能改善薬の機序解明は、糖尿病における認知機能低下の機序の解明に大きく貢献することが期待できる。

図2は、内外の文献より、高血糖あるいはインスリン抵抗性の存在下で神経細胞内で生じるとされる事象と、さらに糖尿病治療に用いられる GLP-1 が受

容体を刺激した後神経細胞内で生じる事象を加えて図示したものである。高血糖あるいはインスリン抵抗性は、図2に示したような機序を介してアミロイドβあるいはリン酸化タウの蓄積を促進すると同時に神経機能の低下をもたらすと考えられている。一方、GLP-1は図2に示したような機序を介して認知機能の改善をもたらすことが実験的には示唆されている。

脳血管障害の糖尿病における多発は糖尿病における認知機能低下の大きな要因となることは疑いようがない。Kararia¹⁰⁾は、糖尿病においては皮質あるいは皮質下の細小血管の小梗塞が多発する報告の多いことが認知症の多発に関連している可能性があるとしている。

低栄養、うつなど老年期に多発する症候群、いわゆる老年症候群が、認知症の危険因子の一つになるが、その機序は明らかではない。低栄養やうつなどが認知機能にどのような機序でどのような影響を与えるのか今後の研究課題であろう。

4. おわりに

糖尿病と認知症との関係についてのべた。紙数がかぎられており十分な説明や文献を示すことができなかったが、本報告がこの問題に関心をもたれる研究者を多くする契機となることを期待している。

文 献

- 1) <http://www.stat.go.jp/data/topics/topi481.htm>
- 2) <http://www.ipss.go.jp/syoushika/tohkei/suikai07/suikai.html>
- 3) Biessel GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P: Risk of dementia in diabetes mellitus: a systemic review. *Lancet Neurol* 5: 64-74, 2006
- 4) Reijmer YD, van den Berg E, Ruis C, Kappelle LJ,

- Biessel GJ: Cognitive dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 26: 507-519, 2010
- 5) Araki A, Nakano T, Oba K, Ito C, Mori S, Ishibashi S, Umeda F, Abe R, Kojima H, Kikkawa R, Kawamori R, Ito H: Low well-being, cognitive impairment and visual impairment associated with functional disabilities in elderly Japanese patients with diabetes mellitus. *Geriatr Gerontol Int* 4: 15-24, 2004
 - 6) Araki A, Ito H: Glucose metabolism, advanced glycation endproducts, and cognition. *Geriatr Gerontol Int* 4: S108-S110, 2004
 - 7) Umegaki H, Imuro S, Kaneko T, Araki A, Sakurai T, Ohashi Y, Iguchi A, Ito H: Factors associated with lower Mini Mental State Examination scores in elderly Japanese diabetes mellitus patients. *Neurobiology of Aging* 29: 1022-1026, 2008
 - 8) Abbatecola AM, Rizzo MR, Barbieri M, Grella R, Arciello A, Laieta MT, Acampora R, Passariello N, Cacciapuoti F, Paolisso G: Postprandial plasma glucose excursions and cognitive functioning in aged type 2 diabetics. *Neurology* 67: 235-240, 2006
 - 9) Hanyu H, Sato T, Kiuchi A, Sakurai H, Iwamoto T: Pioglitazone improved cognition in a pilot study on patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 57: 177-179, 2009
 - 10) Kararia RN: Diabetes, microvascular pathology and Alzheimer disease. *Nature Neurol* 5: 305-306, 2009

この論文は、平成22年7月3日(土)第18回近畿老年期認知症研究会で発表された内容です。