

糖尿病と認知症

Impact of diabetes mellitus in dementia

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学

菱川 望*

【目的】

糖尿病における高血糖による終末糖化産物 (AGEs) 産生の増加、酸化ストレスの増大、およびインスリン抵抗性は、中枢神経系において虚血性変化による血管性認知症のみにとどまらずアルツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD) の危険因子となり、久山町の研究では糖尿病型を示した人の AD のリスクは 2.05 倍であった¹⁾。さらに、糖尿病患者にはうつ症状などの情動機能障害も合併しやすく、糖尿病、認知症、うつ病が相互に関与していることが窺われる。今回、当院の糖尿病外来通院患者における認知機能、情動機能について検討し、さらにこれらの機能と血糖関連因子および大脳白質病変の関連について検討したので過去の文献²⁾を合わせて考察する。

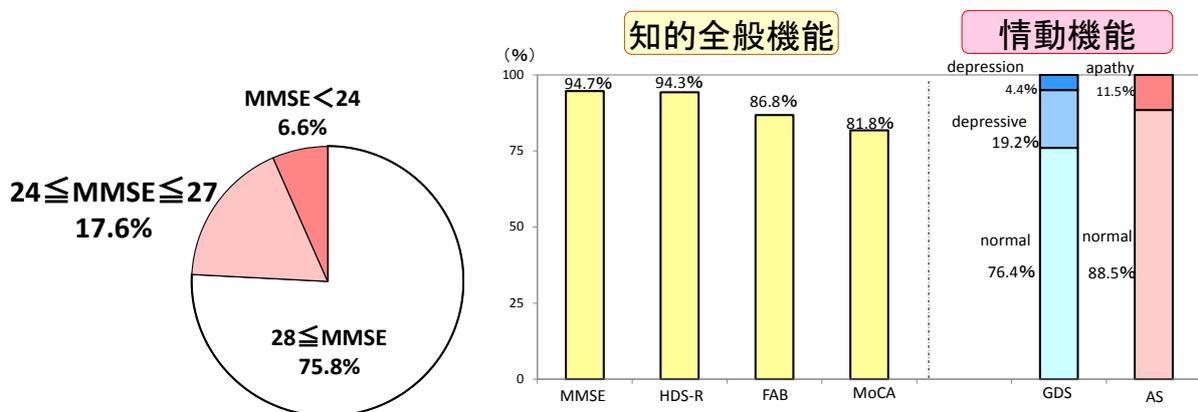
【方法】

認知機能低下を指摘されていない糖尿病患者 182 人を対象とし、認知機能については Mini Mental State

Examination (MMSE)、Hasegawa dementia score-revised (HDS-R)、frontal assessment battery (FAB)、Montreal cognitive assessment (MoCA) を、情動機能については Geriatric Depression Scale (GDS)、Apathy Scale (AS)、血糖関連因子については空腹時血糖 (FBS)、glycosylated hemoglobin (HbA1c)、homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR)、白質病変については Fazekas 分類を用いて検討した²⁾。

【結果】

糖尿病外来患者の 75.8% が MMSE \geq 28 点、その 17.6% が $24 \leq$ MMSE \leq 27 点、6.6% が MMSE $<$ 24 点で軽度の認知機能低下が疑われた。認知機能については MMSE や HDS-R よりも FAB や MoCA での低下が認められた。また情動機能については GDS では 23.6% がうつ傾向/うつ状態であり、AS では 11.5% の患者でアパシーを認めた (図 1)。



糖尿病外来患者 182 人 (岡大糖尿病内科と神経内科との共同研究)

図 1 糖尿病外来患者の認知機能

* Nozomi Hishikawa MD: Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Department of Neurology

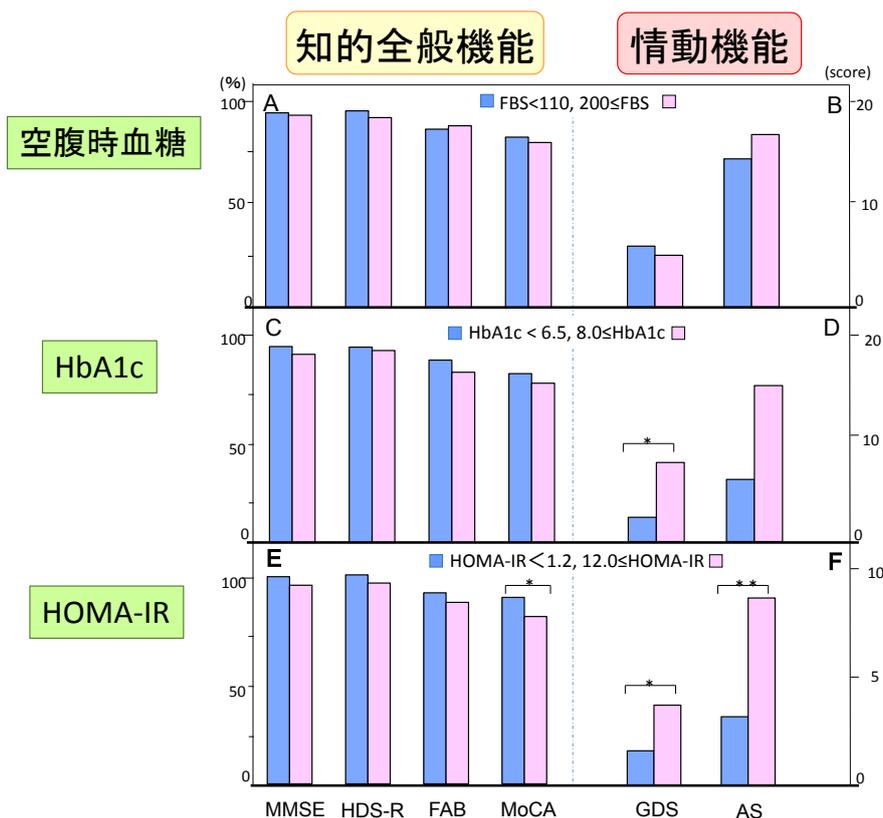


図2 血糖関連因子と認知機能・情動機能

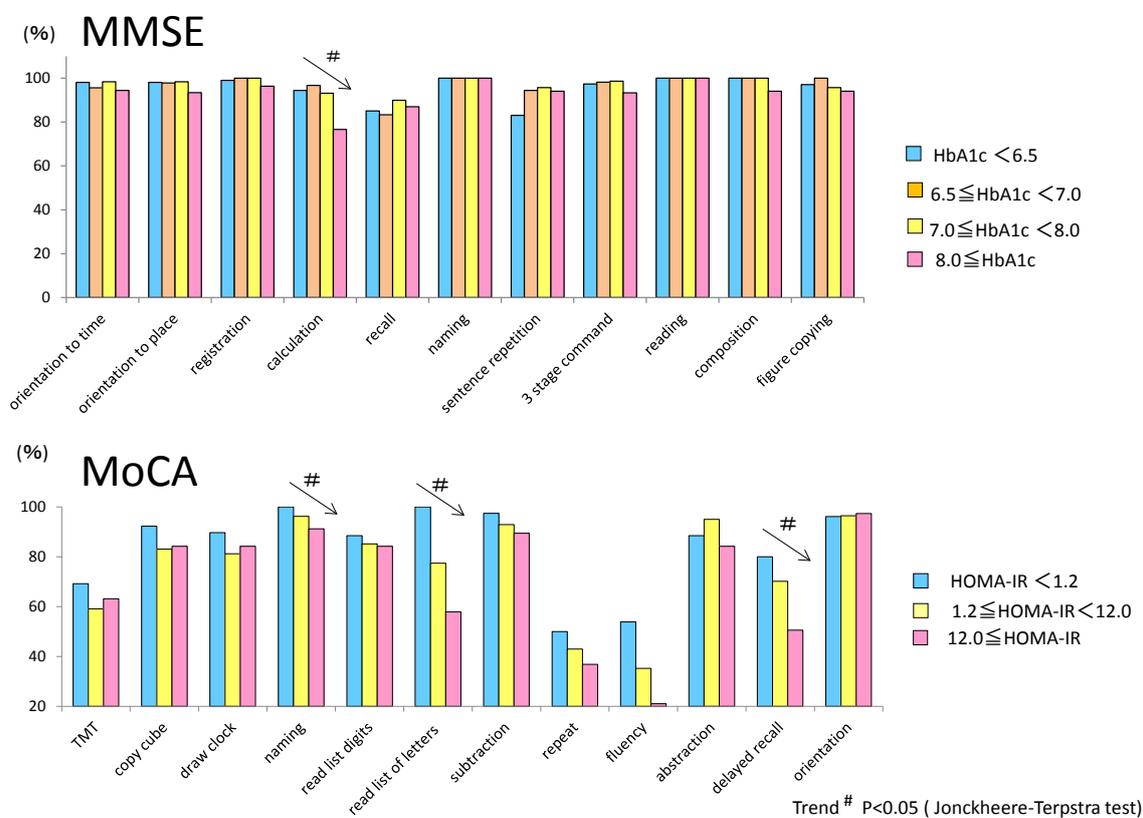


図3 血糖関連因子とMMSEとMoCAの下位項目

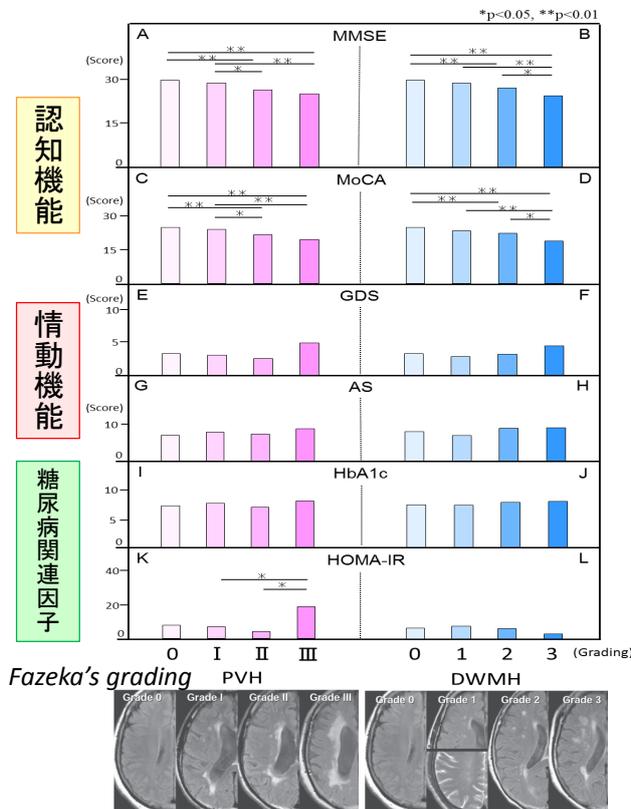
血糖関連因子と認知機能、情動機能の関連についての検討では、空腹時血糖と認知機能・情動機能の関連は明らかではなかった。HbA1c<6.5 群と 8.0≤HbA1c 群の比較では認知機能には両群での明らかな差はみられなかったが、GDS においては 8.0≤HbA1c 群で有意に高値であった。また HOMA-IR については、HOMA-IR 高値群で MoCA が有意に低下しており GDS や AS では有意に高値であった(図2)。また MMSE や MoCA の下位項目との検討では、HbA1c が高くなると“計算”の課題が低下し、また、HOMA-IR が高くなると“呼称”、“文字流暢性”、“遅延再生”の課題で低下を認めた(図3)。

さらに大脳白質病変と認知機能、情動機能の関連については、PVH(脳室周辺:Periventricular Hyperintensities)も DWMH(深部白質:Deep White Matter Hyperintensities)も白質病変が高度なものほど MMSE および MoCA は低下していたが、情動機能については明らかな差はなかった。また、PVH が高度であるほど HOMA-IR が高値であった(図4)。MoCA≤25 点で認知機能の低下が疑われる糖尿病患者における白質病変を検討したところ、PVH も DWMH もグレード0-1が約60%を占めていた(図4)。

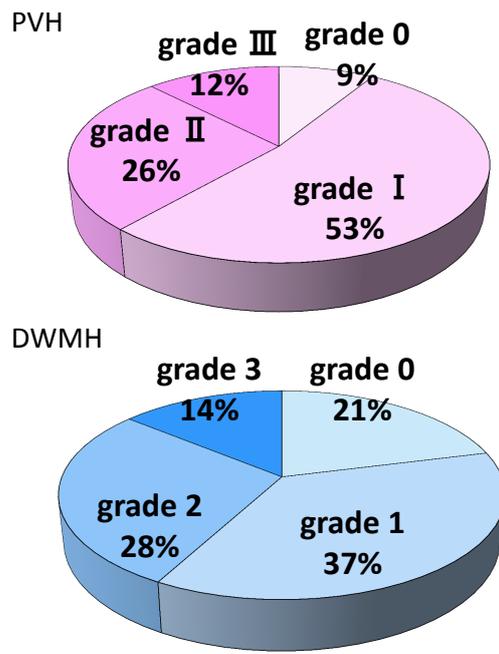
【考 察】

認知症の中で最も頻度の高い AD では、MMSE の下位項目のうち、見当識と遅延再生の課題において低下がみられることはよく知られているが、糖尿病では“計算”、つまり注意力の低下が特徴的であるという報告がある³⁾。今回の我々の検討でも、糖尿病患者では、MMSE や HDS-R の合計点が正常範囲内であっても、“注意”や“遂行機能”、“呼称”、“遅延再生の障害”がみられることが示唆され、これらの認知機能評価の下位項目や、FAB や MoCA などでの評価が重要であると考えられた。また、血糖コントロール、インスリン抵抗性および白質病変が、認知機能・情動機能の低下と関連していることが明らかとなり、糖尿病患者の認知症の進行における血糖コントロールの重要性が示唆された。

糖尿病における認知機能低下の背景には、微小循環障害を含む脳血管障害だけでなく、AD の発症に重要な役割を果たしているアミロイドβ 蛋白 (Aβ) やリン酸化タウ蛋白などの関与も存在する。慢性の高血糖による AGEs の増加、RAGE への結合は神経組織に酸化ストレスを惹起させ、Aβ の変性・オリゴマーの形成を促進させる。さらに、RAGE (終末糖化産物受容体: Receptor for Advanced Glycation End



MoCA≤25点 57例における白質病変



N Hishikawa et al. ; Eur J Neurol 2014 in press

図4 大脳白質病変と認知機能、情動機能、および糖尿病関連因子

Product) はタウ蛋白の異常リン酸化を誘発し、ADの病理学的特徴である老人斑と神経原線維変化の形成が、高血糖によって促進される。またインスリン抵抗性や高インスリン血症は、IL-6やTNF- α などを介して脳内に炎症を惹起し、A β 末梢への輸送を阻害する。さらにインスリン分解酵素はA β をも基質としているために、高インスリン血症によりA β の分解が阻害される。このような様々な機序により、糖尿病においてADの病理学的変化が促進される。また、インスリン受容体は脳内では嗅球、視床下部、海馬、海馬傍回、扁桃体など記憶・学習に関与する部位に高度に局在することも知られており、高インスリン血症による脳へのインスリンの移行の低下が、認知機能低下の惹起することも示唆される。

【おわりに】

2012年の厚生労働省の推計では、糖尿病が強く疑われるもの(6.5% \leq HbA1c)が約950万人で、糖尿病の可能性が否定できないもの(6.0% \leq HbA1c<6.5%)約1100万人、合わせて約2050万人が糖尿病あるいは予備群とされており、さらに年齢とともにその有病率は増加していると報告されている。一方、認知症の最大の原因であるADの発症に糖尿病や高血圧などの生活習慣病が関わっていることが最近注目されるようになってきており、超高齢社会におい

て日本人の家族構成、生活スタイル、食生活が急速に変化しつつある現代社会の中で、ますます認知症患者が増え続けることが予想される。そういった現代社会の中で、若い頃からの生活習慣病に対する知識と予防、そして早期発見・早期治療が、将来に向けての身体的・知的な生活の質の向上に欠かせないものと考えられる。

参考文献

- 1) Ohara T, Doi Y, Ninomiya T, et al: Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama study. *Neurology* 77: 1126-1134, 2011
- 2) Hishikawa N, Yamashita T, Deguchi K, et al: Cognitive and affective functions in diabetic patients associated with diabetes-related factors, white matter abnormality and aging. *Eur J Neurol.* 22: 313-21, 2015
- 3) Sakurai T, Kuranaga M, Akisaki T, et al: Differential mini-mental state examination profiles of older people with diabetes mellitus with early Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 55: 955-956, 2007

この論文は、平成27年4月25日(土)第20回中・四国老年期認知症研究会で発表された内容です。