

I-1

特集 生活習慣病対策から認知症予防を考える

I. 大規模臨床試験・疫学からみる認知症予防

糖尿病

荒木 厚

東京都健康長寿医療センター 内科総括部長

糖尿病患者は糖尿病でない人と比べて認知症を起こしやすく、そのリスクは約1.5～1.7倍である。また、高血糖(HbA1c 7.0%以上)に加えて、重症低血糖も認知症または認知機能低下をきたしやすい。認知機能低下を合併した糖尿病患者は低血糖を起こしやすいため、血糖コントロール目標は安全域を加味したHbA1c 8.0±0.5%とすることが望ましい。インスリン抵抗性、高血圧、脂質異常症、メタボリックシンドローム、高ホモシステイン血症、喫煙、アルブミン尿、GFR低値は動脈硬化性疾患の危険因子であるとともに、認知症の危険因子でもある。糖尿病における認知症予防には、これらの危険因子を治療することと適切な血糖コントロールが大切である。

はじめに

糖尿病患者は糖尿病でない人と比べて認知症を起こしやすく、そのリスクは約1.5～1.7倍である^{1,2)}。最近のメタ解析の結果では、糖尿病は血管性認知症のみならず、アルツハイマー病の危険因子でもあり、そのリスクはそれぞれ1.46倍、2.48倍である²⁾。日本の久山町研究では、糖尿病型を示した人は1.74倍認知症になりやすく、アルツハイマー型認知症の発症リスクは2.05倍であった³⁾。また、糖尿病は軽度認知症(mild cognitive impairment; MCI)の危険因子でもあり、そのリスクは1.21倍と報告されている²⁾。また、日本の外来通院中の高齢糖尿病患者の約4人に1人がMMSE 23点以下の認知症疑いがある⁴⁾(**図1**)。

この糖尿病患者における認知機能低下は糖代謝と関連することから、認知症は糖尿病の合併症のひとつであると考えられてきている。本稿では、糖尿病における認知症の種々の危険因子を概説するとともに、その予防策について考察を加えてみたい。

インスリン抵抗性と認知症

糖尿病だけでなく、その前段階の耐糖能異常であるIGTも末梢組織におけるインスリン抵抗性があり、動脈硬化性疾患の危険因子である。このIGTは、認知症の危険因子でもある^{5,6)}。ストックホルムの75歳以上の住民1173人を9年間追跡した調査では、随時血糖値が140以上200 mg/dl未満の境界型糖尿病の人では、他の因子を補正しても、認知症のリスクは1.77倍、アルツハイマー病のリスクが1.98倍となっている⁵⁾。また、認知機能が正常な963人とMCI302人を9年間追跡した調査では、糖尿病だけでなく前糖尿病(随時血糖値140～198 mg/dl)があると認知症になりやすく、MCIからアルツハイマー病への移行のリスクは5.73倍、前糖尿病におけるMCIから認知症への移行のリスクは4.96倍に達した(**図2**)⁶⁾。

メタボリックシンドローム(MetS)もインスリン抵抗性を背景とする疾患であるが、MetSも認知機能低下または認

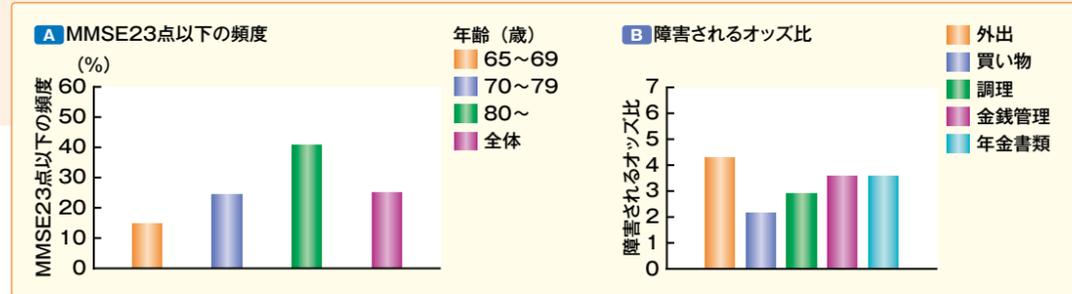


図1 高齢糖尿病患者の認知機能低下の頻度(文献4)

A: 外来通院中の高齢糖尿病患者1135名(平均年齢73.3歳)を対象の約4人に1人がMMSE23点以下の認知症疑いであった。
B: MMSE23点以下の糖尿病患者はMMSE27点以上の患者と比較して、IADL(外出、買い物、調理、金銭管理、年金の書類を書くことは約2～4倍障害されている。

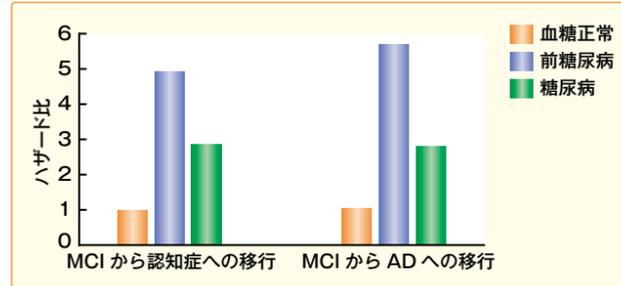


図2 糖尿病と前糖尿病はMCIから認知症への移行を加速させる(文献6)

75歳以上の認知が正常な963人とMCI302人を9年間追跡し、MCIから認知症、MCIからアルツハイマー病への移行のハザード比を算出した。

知症のリスクになることが報告されている^{7,8)}。このMetSと認知機能低下の関連は、IL-6などの炎症マーカーが高値の場合に顕著である。

また、インスリン抵抗性やインスリン分泌異常も認知機能低下と関連する。Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) 研究では7148例を6年間追跡し、空腹時のインスリン値が12.2 mU/l以上の高インスリン血症やHOMA指数が2.6以上のインスリン抵抗性があると、それぞれ単語流暢性や単語の遅延再生が低下しやすいことを報告している⁹⁾。また、ホノルル・アジア研究の2568例の5.1年の追跡調査では、血中インスリンの低値と高値の両者が認知症のリスクとなっている¹⁰⁾。さらに、Uppsala Longitudinal Studyでは2322例の住民を対象に経静脈ブドウ糖負荷試験(IVGTT)によりインスリン分泌とインスリン抵抗性を評価した。32年間の追跡の結果、インスリン抵抗性、インスリン分泌低値、耐糖能異常のすべてが認知症と認知機能低下と関連した¹¹⁾。

インスリン抵抗性と認知機能低下の機序としては、「末梢組織のインスリンの作用低下が、脳のなかのインスリン抵抗性あるいはインスリン作用不足となり、それがアミロ

イドβ蛋白(Aβ)の産生やリン酸化タウの産生につながり、アルツハイマー病を起こす」という仮説が考えられている¹²⁾。インスリン抵抗性と関連した酸化ストレス亢進、炎症、脳血管の動脈硬化も、認知機能低下の原因となりうる。

高血糖と認知機能

糖尿病患者の高血糖は、中等度の認知機能低下をもたらす。この高血糖によって低下する認知機能の領域は特異的であり、注意集中力、学習記憶能力などが障害される¹³⁻¹⁵⁾。この認知機能低下は、高血糖と関連している。一方、糖尿病患者の血糖コントロールを2～3週間のインスリン治療などで改善すると、視覚記憶力や注意集中力を示す認知機能の検査は一部改善されるため、高血糖による認知機能低下は、一部可逆性である¹⁵⁾。

HbA1cが7.0%以上の高血糖は、認知症の危険因子であるとの報告が多い。英国における未治療糖尿病患者1139例を対象とした5年間の追跡調査では、HbA1cが7.0%以上であると認知症発症の頻度が増加し、5.3%未満の人と比べて、約4.8倍認知症を起こしやすい¹⁶⁾。また、閉経後女性の追跡調査ではHbA1cが7.0%以上の人MCIを発症するリスクは約3.7倍、MCIまたは認知症を発症す