

糖尿病と認知症に関する最近の知見

北播磨総合医療センター 病院長 横野 浩一

厚生労働省による認知症高齢者数とその高齢者における罹患比率の現状と将来推計数は、その報告年度が現在に近づく度に上方に修正されている。昨年6月の厚労省研究班の報告によると、高齢者の15%を占める462万人に認知症が認められ、その前段階と考えられている mild cognitive impairment (MCI) も400万人と推計されている。このような認知症の増加の原因の一つに糖尿病と認知症との合併頻度が高いことが近年注目されている。多くの疫学調査によると2型糖尿病における認知症の二大原因である脳血管性認知症 vascular dementia (VD) とアルツハイマー病 (AD) の合併リスクの相対危険度はともに一般健常者の約2倍の高頻度と報告されている。

糖尿病における認知機能低下の成因は多様であり、低血糖、高血糖、血糖の大きな揺らぎなど糖尿病コントロールの不良が大きな因子である。一方で最近注目されているのが血糖降下ホルモンであるインスリンとADの関連である。インスリンは脳の糖エネルギー代謝を調整するほか、神経伝達やシナプスの可塑性にも作用する。健常人あるいはADでもインスリンは適量のブドウ糖とともに投与されると記憶は促進される。また β アミロイド ($A\beta$) の脳内蓄積はADの主要病理変化であるが、インスリンは脳からの $A\beta$ 遊離を促進させ、脳神経細胞内の $A\beta$ の蓄積を抑制する。インスリンは脳血管関門を介し脳内に輸送されるが、高インスリン血症では脳へのインスリンの移行が低下するため、脳におけるこれらのインスリン作用が低下し神経保護的作用が減弱すると考えられている。さらに高インスリン血症で産生された炎症性サイトカインであるTNF- α 、IL-1 β 、IL-6が脳脊髄液中で上昇することが報告されており、特にTNF- α は脳から末梢への $A\beta$ の遊離を抑制し脳内での $A\beta$ の蓄積を助長する。

以上のように、インスリンは脳内においては神経保護作用を発揮するが、末梢における高インスリン血症は中枢神経系における低インスリ

ン状態を介して、むしろ高次脳機能に悪影響を与え、ADの発症あるいは進展に関与する可能性が指摘されている。血糖コントロールが不良な重篤な糖尿病においてVDのリスクが高いのに対して、高インスリン血症を呈する比較的軽症な糖尿病にADの頻度が高いことも注目されている。

インスリン抵抗性や高インスリン血症がAD発症のリスクである可能性が示唆されてより、この病因に対する介入試験が開始されている。最も簡便なインスリン抵抗性改善への介入が定期的な運動療法の導入であり、そのメタ解析によると運動により45%のAD発症抑制が認められている。またインスリン感受性改善薬であるチアゾリジン誘導体や、脳内インスリン濃度を上昇させる点鼻インスリン療法がADやMCIにおける認知機能の改善効果を示したことが報告している。

一方で、ADの2大病理学的変化である $A\beta$ 沈着とタウタンパクの異常リン酸化に対する最近の根本治療がほとんど成功していない。その原因としてこの2つのバイオマーカーがAD発症のみならずMCIの時期に既に完了しており、この時期の基本治療が既に遅きに失しているという指摘がある。そのため最近の方向性として、MCIのさらに前駆段階である主観的認知障害 (subjective cognitive impairment : SCI) を察知し、糖尿病や高血圧などの生活習慣病を十分にコントロールすることが、現時点での最も有効なADに対する先制医療につながるという指摘も認められるようになった。

食事・運動療法の重要性に対する認識やその実践、服薬コンプライアンスの程度やインスリン自己注射の正確度など糖尿病自己管理に重要な因子が認知症により大きく損なわれる。今後は高齢者糖尿病の自己管理を妨げる最大の要因である認知症の発症機構を明らかにし、早期の予知と予防を図ることが増加する高齢者糖尿病を虚弱状態から保護する最大の方策である。