

糖尿病合併症としてのアルツハイマー病

横野 浩一

**要 約** 加齢とともに罹病率が増加する糖尿病と認知症の合併が注目されている。認知症の二大原因疾患と考えられる血管性認知症 vascular dementia (VD) とアルツハイマー病 Alzheimer disease (AD) のうち、慢性の血管病変を合併する糖尿病においては VD の発症が高頻度であることは従来から良く知られている。一方最近になって集積されてきた疫学調査や臨床研究により、糖尿病において AD の合併が高頻度であることが注目されている。その成因あるいは病態としてメタボリック症候群や軽症糖尿病に認められるインスリン抵抗性と高インスリン血症が中枢神経系の低インスリン状態を惹起し、その結果、脳内へのβアミロイドの蓄積を助長して AD 発症に関わる機序が提唱されている。加えて、AD の進行抑制のための新たな治療として、インスリン抵抗性改善薬や脳内へのインスリン移行が顕著な点鼻インスリン療法が効果をあげているとの報告も認められる。一方で、AD の発症も均一のものでない可能性も高く、その発症や進展機構に糖尿病を含む糖代謝異常がどのように深く関与しているかは今後の大きな研究課題と考えられる。このような研究基盤を基に、糖尿病を中心とした糖代謝分野からの AD の成因や病態へのアプローチがさらなる治療法の開発につながるものと期待される。

**Key words** : 超高齢社会, 糖尿病, アルツハイマー病, 高インスリン血症, メタボリック症候群  
(日老医誌 2010 ; 47 : 385-389)

はじめに

我国は世界に類を見ないスピードで高齢化が進行しており、2005 年には 65 歳以上の高齢者人口は全人口の 21% を超え世界で始めて「超高齢社会」に突入した。このため高齢者夫婦のみ、あるいは高齢者の独居世帯が多くなっている。糖尿病のより良い治療と管理のためには、高齢者自身が十分な認識を持って自己管理を継続することが必須である。そのためには高齢者を心身ともに支えるキーパーソンの存在が不可欠であるが、進行する生産者や小児人口の減少はこの大きな妨げとなっている。

加えて、青壮年者と比較して高齢者に高頻度に見られる認知機能障害は糖尿病の治療と管理を妨げる最大の要因となる。糖尿病治療に伴う低血糖はもちろんのこと、最近では急性の高血糖も一時的ではあるが脳機能を低下させることが報告されている。また従来より耐糖能異常および 2 型糖尿病において学習や記憶の低下、精神反応の遅延が認められることも報告されている。これらの報告は糖尿病と脳機能の低下、さらには認知症との関連を

強く示唆するものといえる。

糖尿病と認知症の合併に関する疫学研究

近年になって蓄積されてきた前向き調査疫学研究 (Prospective Study) により、高齢者糖尿病では認知症の合併が多いことが報告されている。表 1 は 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) の合併リスクを相対危険度で示したものである<sup>1)</sup>。1995 年の久山町研究に始まりいずれの報告も 2 型糖尿病における VD の相対危険度は 2.0~3.4 であり、統計学的な検定でも全ての報告で有意であった。一方、AD に関してもひとつの報告を除き相対危険度は 1.2~2.3 と高値であり、統計学的にも有意とする報告も認められる。統計的に有意とされた 5 つの疫学研究は、登録期の糖尿病の診断に経口ブドウ糖負荷試験を行い、AD の診断においては多くの症例で剖検所見からの解析を行いつつ全例に頭部 MRI を導入することにより VD の存在を除外している。またこれらの追跡調査した糖尿病症例数は 600 例を超え、有意差が現れなかった研究よりもはるかに多くの症例数で解析している。つまり、より厳密な糖尿病と AD の診断のもと、多数の症例を追跡調査した研究ではほぼ全てにおいて糖尿病と AD との間に有意に高い相対危

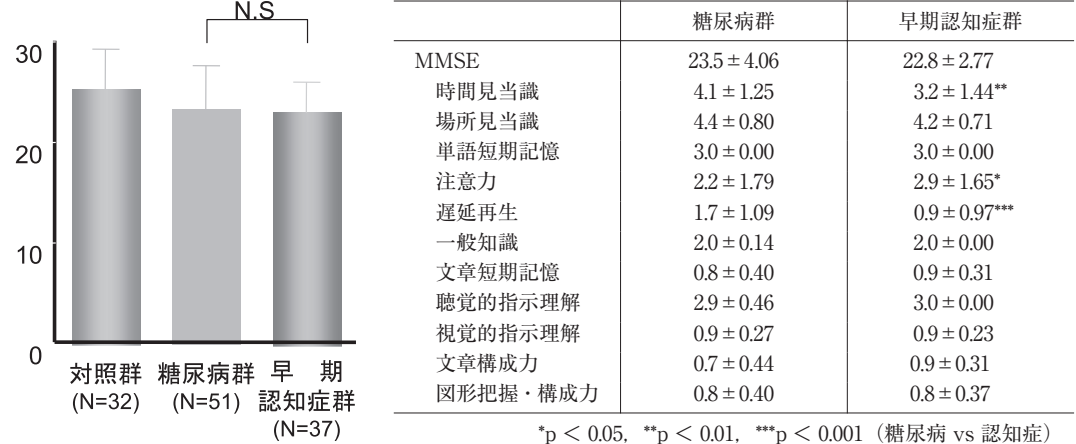
Alzheimer disease as a diabetic complication  
Koichi Yokono : 神戸大学大学院医学研究科総合内科学

表 1 2 型糖尿病における認知症の相対危険度

	血管性認知症	アルツハイマー病
久山町研究 (1995)	2.8 (2.6 ~ 3.0)*	2.2 (1.0 ~ 4.9)
Rochester study (1997)		2.3 (1.6 ~ 3.3)*
British study (1998)		1.4 (1.1 ~ 1.7)*
Rotterdam study (1999)	2.0 (0.7 ~ 5.6)*	1.9 (1.2 ~ 3.1)*
New York study (2001)	3.4 (1.7 ~ 6.9)*	1.3 (0.8 ~ 1.9)
Honolulu-Asia study (2002)	2.3 (1.1 ~ 5.0)*	1.8 (1.1 ~ 2.9)*
Canadian study (2002)	2.0 (1.2 ~ 3.6)*	1.3 (0.8 ~ 2.0)
OCTO-Twin study (2002)	2.5 (1.4 ~ 4.8)*	0.8 (0.5 ~ 1.5)
Kungsholmen project (2004)	2.6 (1.2 ~ 6.1)*	1.3 (0.9 ~ 2.1)
Religious orders study (2004)		1.7 (1.1 ~ 2.5)*
Cache County study (2006)	3.3 (1.0 ~ 9.8)*	1.3 (0.7 ~ 2.5)
Framingham study (2006)		1.2 (0.7 ~ 2.1)

Population-based cohort study のみ:Relative risk (95% CI) (文献 1 より改変)

表 2 糖尿病群と早期認知症群における MMSE 下位項目の比較



\*p < 0.05, \*\*p < 0.01, \*\*\*p < 0.001 (糖尿病 vs 認知症)  
(文献 3 より改変)

険度が認められている。特にこれらの研究中で最も信頼性の高いと言われ 1999 年に発表されたロッテルダム研究において、高齢者糖尿病における VD の相対危険度は 2.0 であるが、AD の危険度も 1.9 と有意に高いことが報告され一躍注目をあびている<sup>2)</sup>。

高齢者糖尿病と認知機能障害

最近、私共は入院中の高齢者を糖尿病群、非糖尿病群、AD と診断された認知症群の 3 群に分類し、包括的高齢者機能評価 comprehensive geriatric assessment (CGA) にて肉体系、精神系、社会系を総合的に評価した。その結果、communication のための身体的機能、基本的あるいは手技的 ADL、うつ傾向や QOL、社会的あるいは経済的サポートには 3 群間で有意差を認めなかった。しかし代表的な記憶力テストである Mini Mental State Examination (MMSE) や Hasegawa Dementia Scale Re-

vised (HDS-R) で解析した認知機能において、対象の非糖尿病群に比べて、認知症群は当然の事ながら、糖尿病群においても有意な低下が認められた。認知症群の多くは AD と考えられ、MMSE の下位項目では時間に関する見当識障害や、近時記憶の障害を示す遅延再生が低下しているのに対して、糖尿病群では注意力が有意に低下していた。表 2 に示すように、この認知機能障害における表現型の異なりは MMSE がほぼ同程度の軽症 AD との比較においても認められた<sup>3)</sup>。以上のことは、糖尿病に合併する認知機能障害が多様な成因と病態から構成されていることを示唆しており、今後その発症機構や病態特性の解明が高齢者糖尿病のより良い治療と管理のためには極めて重要と考えられる。

中枢神経系におけるインスリン作用

インスリンは脳の糖エネルギー代謝を調整するほか、

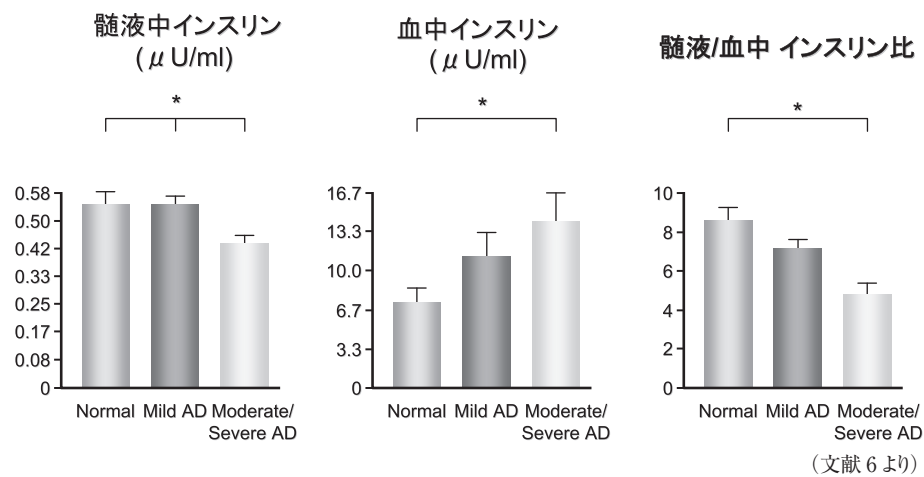


図1 アルツハイマー病における血中および髄液中インスリン濃度

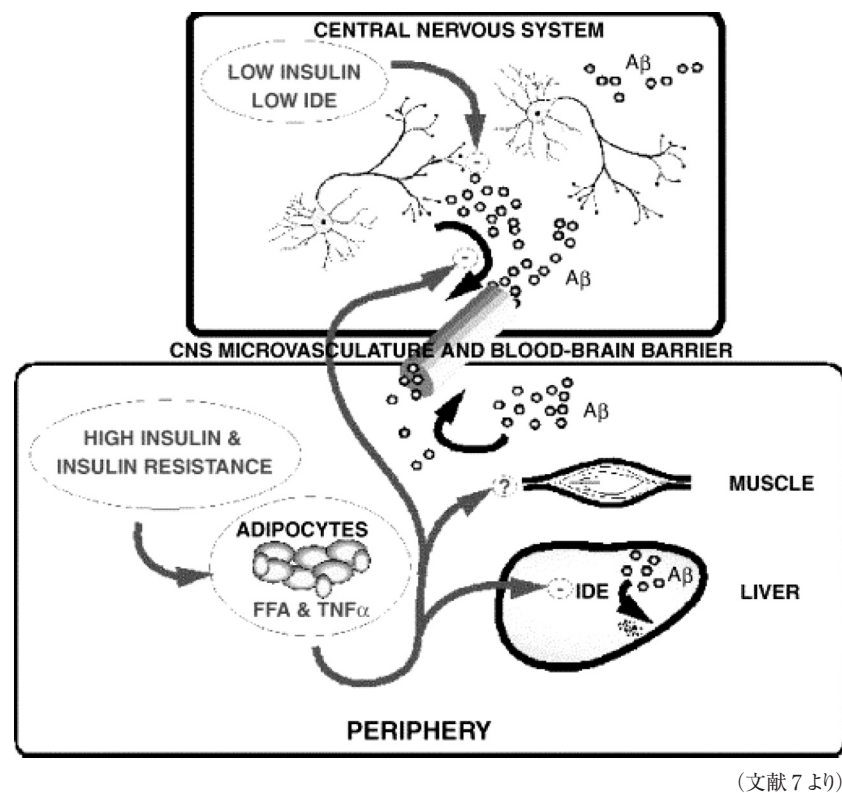


図2 高インスリン血症とアルツハイマー病

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正量のブドウ糖とともに投与されると記憶は促進される。またインスリンは細胞内からの $\beta$ アミロイド( $A\beta$ )の遊離を促進させ、細胞内の $A\beta$ の蓄積を抑制することが動物実験のレベルで報告されている。インスリンは脳血管関門(BBB)を介して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。さらにインスリン受容体は脳内では嗅球、視床下部、そして記憶に重要な海馬に高濃度に局在することも知られている<sup>4)5)</sup>。

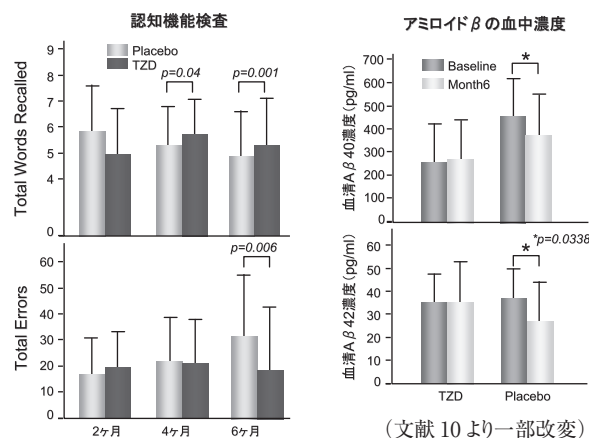


図3 インスリン抵抗性改善薬とアルツハイマー病

### 高インスリン血症におけるAD発症機構

1998年にCraftらはADにおいて、健常者と比べて末梢血中のインスリン濃度は上昇しているのに、髄液中インスリン濃度は低下し、その結果、髄液/血中インスリン比はADで著明に低下していることを報告した（図1）。さらに、その低下の程度はADの重症度と比例していた<sup>6)</sup>。その後、耐糖能異常や早期糖尿病あるいはメタボリック症候群などの基礎的病変であるインスリン抵抗性やその結果生じる高インスリン血症と高次脳機能、特にADの発症機構との関連性に関する研究が集積されてきた。図2は高インスリン血症とADとの関連についてまとめたものである<sup>7)</sup>。インスリン抵抗性で増加する脂肪細胞から放出される遊離脂肪酸（FFA）はミトコンドリア機能を抑制するとともに、BBBの透過性を亢進したり、Aβを代謝するインスリン分解酵素（insulin-degrading enzyme；IDE）活性を抑制することによりAD発症に関与する可能性が示唆されている。同様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-1β、IL-6が脳脊髄液中で上昇することが報告されており、高インスリン血症と脳の炎症との関連も指摘されている。特にTNF-αは脳から末梢へのAβの遊離を抑制し、脳内でのAβの蓄積を助長する。脳内から末梢血中に遊離されたAβは、肝臓などでインスリンを特異的に分解すると考えられていた蛋白分解酵素であるIDEにより代謝される<sup>8)9)</sup>。しかし高インスリン状態では、末梢へ遊離されたAβのIDEによるクリアランスがインスリンの存在により競合的に阻害されるためAβの分解が遅延する。

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

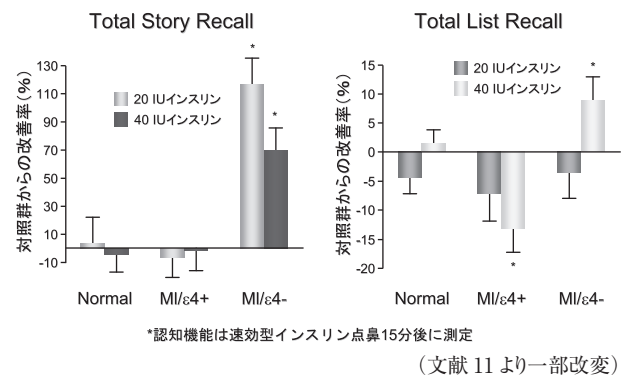


図4 点鼻インスリンによるアルツハイマー病の認知機能改善効果

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、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。このことは高インスリン血症を伴う耐糖能低下やメタボリック症候群においてもAD発症のリスクが存在すると推察され、脳を保護するという観点からも本症候群の予知と予防が極めて重要と考えられる。

### AD治療の新たな展開

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。図3はインスリン感受性改善薬であるチアゾリジン誘導体TZD（ロシグリタゾン）がADにおいて進行する認知機能低下の抑制効果を示した研究である<sup>10)</sup>。TZDはPPAR-γの活性化を介してインスリン抵抗性を改善するとともに、中枢神経系におけるAβの集積や炎症を抑制する。TZD投与により末梢血中のAβは低下することなく、高インスリン血症の改善が末梢へのAβの遊離を促進していることが示された。

中枢神経系における低インスリン状態がADの病因に関与している可能性が示されてより、選択的に脳内インスリン濃度を上昇させる試みが行われている。点鼻されたインスリンは末梢血へ移行することなくそのほとんどが鼻静脈叢を介して脳内に移行する。そのため点鼻後の血糖や血中インスリン濃度は全く変化しない。図4はAD症例に対して速効型インスリン点鼻15分後の認知機能の変化を投与前と比較したものである<sup>11)</sup>。ADの危険因子であるアポE4遺伝子を持たない症例において顕著な認知機能の改善効果が認められた。最近同グループ

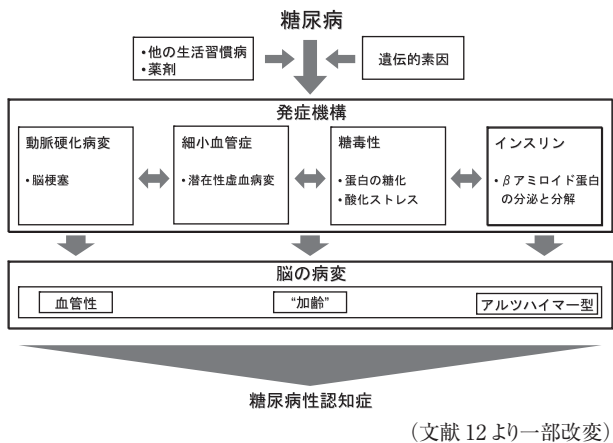


図 5 糖尿病における認知症の発症機構

は長期的な点鼻インスリン治療によっても AD における認知機能の改善効果を報告している。

おわりに

最近の Lancet Neurology の総説に図 5 のような糖尿病における認知機能障害の発症機構がまとめられている<sup>12)</sup>。VD の原因疾患としての動脈硬化病変である脳梗塞に加え、MRI で高齢者糖尿病において高頻度に認められる深部白質病変や periventricular hyperintensity (PVH) は脳の潜在性虚血変化として位置付けられているが、この変化も糖尿病における認知機能低下に関与している。また糖毒性により増悪する蛋白の糖化やその結果生じる酸化ストレスが直接神経細胞の変性を来す可能性も示唆されている。さらに最近、メタボリック症候群やインスリン抵抗性に伴う高インスリン血症が中枢神経系における低インスリン状態を介して、血糖変化に影響を与えることなく AD の発症機構に関与するとして注目されている。このような観点から、AD を 3 型糖尿病と呼称したり<sup>13)</sup>、脳型糖尿病として認識する報告も認められるようになっている。

最後に、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、そ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と考えられる。

参考文献

- 1) Kopf D, Frolich L: Risk of incident Alzheimer's disease in diabetic patients: A systemic review of prospective trials. J Alzheimer Dis 2009; 16: 677-685.
- 2) Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM: Diabetes mellitus and the risk of dementia. Neurology 1999; 53: 1937-1942.
- 3) Sakurai T, Yokono K: Comprehensive studies of cognitive impairment of the elderly with type 2 diabetes. Geriatr Gerontol Int 2006; 6: 159-164.
- 4) Banks WA: The source of cerebral insulin. Eur J Pharmacology 2004; 19: 5-12.
- 5) Schwarzt MW, Porte D Jr: Diabetes, obesity, and the brain. Science 2005; 307: 375-379.
- 6) Craft S, Peskind E, Schwartz MW, Schellenberg GD, Raskind M, Porte D Jr, et al: Cerebrospinal fluid and plasma insulin levels in Alzheimer's disease. Neurology 1998; 50: 164-168.
- 7) Craft S: Insulin resistance and Alzheimer's disease pathogenesis: Potential mechanisms and implications for treatment. Curr Alzheimer Res 2007; 4: 147-152.
- 8) Yokono K, Imamura Y, Shii K, Sakai H, Baba S: Purification and characterization of insulin-degrading enzyme from pig skeletal muscle. Endocrinology 1981; 108: 1527-1532.
- 9) Fernandez-Gamba A, Leal MC, Morell L, Castano EM: Insulin-degrading enzyme: structure-function relationship and its possible roles in health and disease. Curr Pharm Des 2009; 15: 3644-3655.
- 10) Watson GS, Cholerton BA, Reger MA, Baker LD, Plymate SR, Asthana S, et al: Preserved cognition in patients with early Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment during treatment with rosiglitazone: a preliminary study. Am J Geriatr Psychiatry 2005; 13: 950-958.
- 11) Reger MA, Watson GS, Frey WH 2nd, Baker LD, Plymate SR, Asthana S, et al: Effects of intranasal insulin on cognition in memory-impaired older adults: modulation by APOE genotype. Neurobiol Aging 2006; 27: 451-458.
- 12) Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P: Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. Lancet Neurol 2006; 5: 64-74.
- 13) Steen E, Terry BM, Rivera EJ, Cannon JL, Neely TR, Tavares R, et al: Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer disease—is this type 3 diabetes? J Alzheimer Dis 2005; 7: 63-80.