

VII

特集 糖尿病性神経障害臨床のピットフォール—糖尿病および関連領域専門医それぞれの立場から—

糖尿病と認知症 —認知機能障害を伴う糖尿病患者の 病態と対策—

河村孝彦
中部ろうさい病院 副院長

認知症は世界的に増加しており、その医療費は今や心疾患や癌を凌ぐとの報告がある。とくに糖尿病患者は、非糖尿病患者に比べて認知症の発症頻度が2～3倍高いとされている。ライフスタイルの変化による糖尿病患者の増加と、医療技術の進歩による寿命の延長から、高齢糖尿病患者は増加の一途を辿っており、加齢と糖尿病があいまって引き起こす認知症は喫緊の問題である。また、欧米や日本の報告からは、高齢糖尿病患者の約1/5に認知症あるいは認知機能障害が存在することが示されている。そのため、日常診療においては認知症の予防に加え、認知障害を伴う糖尿病患者の病態を把握し、対策することが必要とされる。

本稿では、糖尿病患者における認知機能障害のメカニズムについて概説するとともに、その対応について述べる。

糖尿病患者における認知機能障害のメカニズム

Biesselsら¹⁾はレビューのなかで、糖尿病患者における認知機能の障害メカニズムとして①脳梗塞などのアテローム性動脈硬化、②潜在性脳虚血などの細小血管障害、③糖化終末産物の産生や酸化ストレスといった糖毒性、④インスリン作用不足、といった因子を挙げ、それらに加齢や遺伝因子などが加わって認知症に至ると述べている。さらに、糖尿病患者では高血圧や脂質異常症などが集積しやすいため、これらの要因が病態を複雑に修飾している。しかし、その基盤にある病態は、高血糖・低血糖という血糖異常およびインスリン抵抗性やインスリン不足といったインスリン作用の異常であると思われる²⁾ (図1)。

そこで、罹病年数が長い、血糖コントロールが不良である、低血糖をしばしば起こす、インスリン抵抗性(高インスリン血症)状態にある、さらに血管合併症がある、といった高

齢糖尿病患者では、認知機能障害を有している可能性が高いと考えられる。

高血糖・低血糖が認知機能障害に及ぼす影響

図1に示すように、高血糖は直接的あるいは間接的に、認知機能を障害する。糖尿病患者における認知機能障害の特徴は、前頭葉の障害が非糖尿病患者に比べて多くみられることである。なぜ前頭葉の障害が糖尿病患者に多いかは明らかではないが、高血糖状態下では前頭葉でグルコースやグルタミン酸の濃度が上昇することが報告されており、高血糖による糖化現象、酸化ストレス、炎症が直接的あるいは血管内皮障害を介して、前頭葉の神経細胞を障害すると考えられる。さらに、無症候性脳梗塞や白質病変といった脳小血管病変との関連も示唆されている²⁾。前頭葉機能の障害は、認知機能だけでなく歩行速度やバランスの

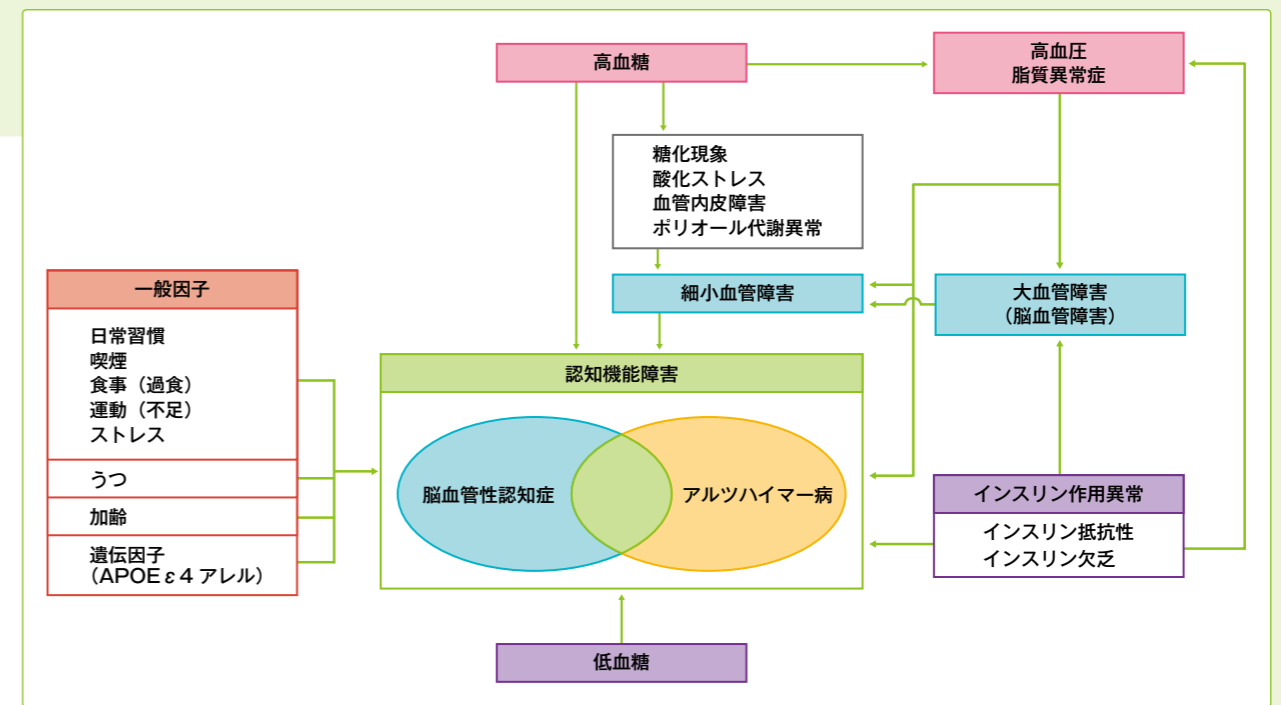


図1 糖尿病患者における認知機能障害の要因(文献2)

低下、転倒、骨折といった機能的障害も引き起こし、患者のQOLを著しく悪化させ、サルコペニアへと導く可能性がある。また、実際にexecutive dysfunctionが下肢作業の障害と関連するとの報告もある³⁾。

さらに最近では、持続的な高血糖だけでなく食後高血糖や血糖値の日内変動も、酸化ストレスの増大などを介して認知機能障害に関与することが報告されている。そのため、血糖値を良好に管理することは、血管障害の進展阻止だけでなく、認知機能を維持するためにも重要とされる。一般にはHbA1c(NGSP)を7%未満にすることで認知機能の低下を防ぐことができるとの報告が多いが、十分なエビデンスはない。一方、厳格な血糖コントロールにより認知機能障害の進行を阻止できるかどうかについても、Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes: Memory in Diabetes (ACCORD-MIND) 研究からは明らかにされなかった⁴⁾。逆に、厳格な血糖コントロールは低血糖を引き起こしやすい、低血糖は死亡率を高め⁵⁾、転倒による骨折にも関係し⁶⁾、さらには認知機能の悪化にもつながる可能性がある。低血糖と認知機能障害の関係はまだまだ議論の多いところであるが、少なくとも高齢者

の低血糖が認知症と関係することは、大規模コホート研究から明らかにされている⁷⁾。

インスリン抵抗性と認知機能

最近、インスリンと認知機能の関係が注目を集めている。インスリンは血液脳関門(blood-brain barrier; BBB)を通過して脳内に入り、海馬や大脳皮質にとくに多く分布するインスリン受容体に結合し、学習や記憶といった認知機能に重要な役割を果たしている。また、インスリンは細胞内βアミロイド蛋白質(Aβ)を細胞外へ放出する作用を有しており、さらにインスリン分解酵素(IDE)の発現も促進させる。IDEはAβの分解にも働くため、インスリン欠乏状態ではAβの蓄積が増加することになる¹⁾。一方、高インスリン血症あるいはインスリン抵抗性状態では、インスリンの脳内への移行が減少する。また、インスリンはIDEによって分解されるため、高インスリン状態ではIDEが消費されて減少し、Aβが蓄積して認知機能障害を進行させること