

糖尿病性認知症

(はじめに)

平成十九年のわが国の糖尿病患者とその予備軍をあわせた人数は二二一〇万人と推定され、この五年間で五九〇万人も増加しています。そしてその増加は男女とも、六十歳以上で顕著に認められ、高齢者の三人に一人が糖尿病かその予備軍に該当します。

一方、わが国の認知症患者は六五歳以上の老年人口の7.5%約二三〇万人と推定され、近いうちに四〇〇万人になると推定されています。糖尿病患者がアルツハイマー認知症や血管性認知症になる割合は正常者の二~四倍といわれ、最近では高齢糖尿病患者の認知症の頻度は一三%、そのうち10.4%がアルツハイマー型認知症であり、特にインスリン注射をしている人に認知症が多いといわれています。(最近では初期の認知症を含めると高齢糖尿病患者の20~30%に何らかの認知機能障害があるともいわれています。)

また、高齢糖尿病患者は非糖尿病の老人と比べ、老化及び糖尿病合併症のため、老年症候群が二~三倍多く認められるといわれています。

(老年症候群)

老年症候群とは、認知障害、身体機能障害、うつ傾向、尿失禁、転倒などの一連の症状や所見の総称です。

前述の認知機能障害だけでなく、身体機能障害も非糖尿病患者の二倍起こりやすいし、うつ状態、尿失禁、転倒も非糖尿病二~三倍起こりやすい。

このため、高齢糖尿病患者は自立した生活が困難となり、食事、運動などの生活規則や薬物などの自己管理が自身で出来ない症例が多く、特に、七五歳以上の後期高齢者では、認知機能障害を中心とした老年症候群を考慮した対応が必要となってきます。

(高齢糖尿病とサルコペニア~サルコペニック肥満)

高齢者に見られる加齢に伴う筋力の低下、身体能力低下(歩行速度の低下)

または老化に伴う筋肉量の減少はサルコペニアと呼ばれ、更に体脂肪、内臓脂肪の増加を伴う場合をサルコペニック肥満と呼ばれ、最近注目されています。サルコペニアの頻度は六〇~七〇歳で5~13%、八〇歳以上では、11~50%ともいわれ、高齢者の易転倒性、ADLの低下との関連が大きく、高齢者の脆弱性の原因となっています。

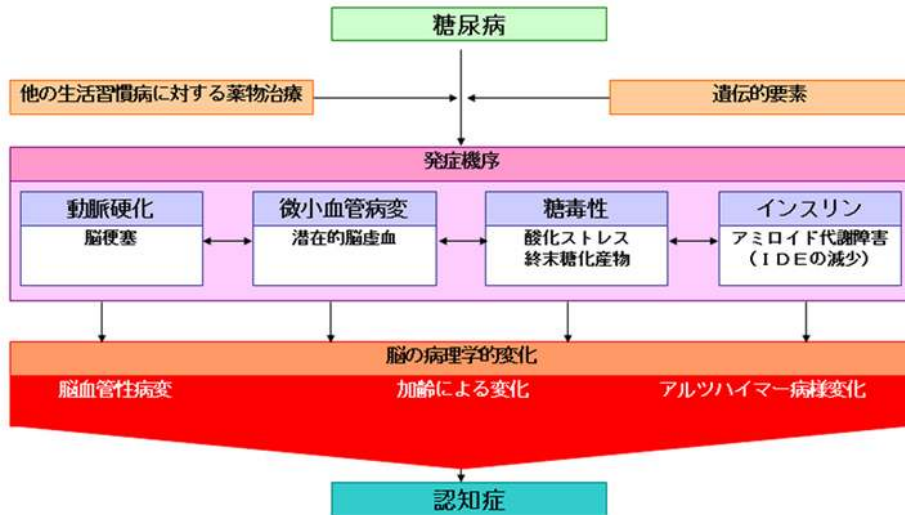
サルコペニア及びサルコペニック肥満は、インスリン抵抗性の原因となっており、この事が高齢者糖尿病の最も大きな特徴であり、認知症発症の最大の原因と想定されています。

(糖尿病による認知症発生機序)

糖尿病があると認知症になりやすいことは以前から知られていましたが、高齢糖尿病患者の認知症になるリスクはアルツハイマー型認知症および脳血管性認知症ともに非糖尿病患者の二～四倍であるといわれています。アルツハイマー認知症の脳の特徴は、脳細胞のアミロイド β とリン酸化タウ蛋白の異常な蓄積であり、アルツハイマー認知症は長い時間をかけてアミロイド蓄積からリン酸化タウ蓄積、神経細胞障害にいたる経過の長い慢性疾患であるといえます。脳は最も多くのブドウ糖を利用する臓器であり、脳のインスリンは末梢から脳血液関門を通過して脳に伝達されます。インスリン受容体は中枢神経系に豊富に存在していますが、最も多いのが、嗅球、海馬、扁桃体など記憶や学習に関与する脳の部位であり、インスリンは脳の糖代謝以外に神経細胞の伝達や記憶の促進効果をも持っています。

- (1) 慢性の高インスリン血症は脳細胞内へのインスリンのシグナル伝導の進行を抑制し、脳細胞のインスリンの作用を障害して、脳細胞の糖の利用を障害します。
- (2) アミロイド β は神経細胞のインスリン受容体を細胞膜から細胞質に移動させ、受容体の数を減少させて、インスリンの作用を減弱させます。
- (3) 脳のインスリンシグナルが低下するとアミロイド β やタウ蛋白の代謝異常が進行し脳に蓄積します。
- (4) 脳で生産されたアミロイド β は体循環に流れインスリン分解酵素(I D E)によって消去されます。
高インスリン血症があると、この酵素はインスリンとの親和性の方がより強いのでアミロイド β の代謝が遅れます。
- (5) 高インスリン血症は脳内でもストレスとして働き、炎症性サイトカインの増加を誘導し、神経障害をきたします。
- (6) 脳内の高血糖持続、高血糖に伴う代謝異常はA G E(糖化終末産物)を貯蓄させ神経障害をきたします。
- (7) 低血糖は神経細胞の障害や神経細胞の細胞死をおこし、過度の血糖の変動は脳の細血管に酸化ストレスとして働き、脳細胞を障害します。
- (8) 糖尿病では脳梗塞がしばしば合併します。高血圧、高脂血症、メタボリックシンドロームなどは脳動脈硬化をきたし特に、無症候脳梗塞があると認知機能は低下します。(図1)

図1



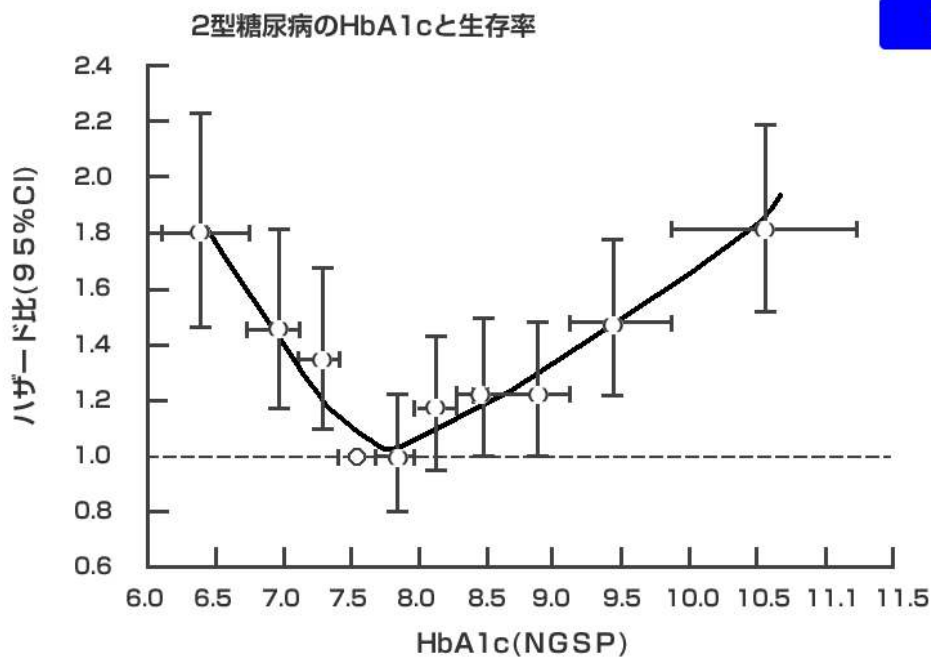
(高齢糖尿病患者の認知症予防)

(1) 高血糖の管理—HbA1c7.5 以上は認知症の頻度が高い。

空腹時血糖 140mg 未満、HbA1c7.4%未満を目標としますが、余命が期待できない虚弱な老年症候群患者では、個別に設定します。

(2) HbA1c が高いほど脳血管や虚血性心疾患は増加しますが、死亡率については、HbA1c7.5%前後が最も低く、Uカーブ現象が存在します。(図2)

図2



- (3)低血糖の予防—認知症があると低血糖症状を訴えることができず、繰り返す低血糖は海馬の神経細胞死を増加させ認知機能を悪化させます。
- (4)血糖の変動を少なくする。—血糖の変動は酸化ストレスとして脳の血管に作用します。それゆえ、食後高血糖を是正する必要があります。
- (5)インスリン抵抗性の軽減—認知症発症のリスクとして遺伝は六～七割、残り三～四割は環境因子によるとされています。
- サルコニック肥満やメタボリック症候群のような内臓脂肪の蓄積はインスリン抵抗性の最大の原因です。歩行の脂肪食の制限で内臓脂肪を減らすことは最も大切なことです。
- (6)薬としては—インクレチン(G L P - 1 阻害剤)が高齢糖尿病及び認知症に最も優れた糖尿病薬とされています。G L P - 1 は血液脳関門を通過し、脳に広く分布するG L P - 1 受容体に結合します。G L P - 1 は神経成長因子として働き、神経突起の成長をうながして、グルタミン酸によるアポトーシスやアミロイド β などの酸化ストレスによる神経障害を抑制します。G L P - 1 は神経前駆細胞を分化させ、神経修復、抗アポトーシス作用、記憶学習効果を高めます。これらのインクレチンの神経保護作用から、認知症に対する薬剤としての研究も始まっています。
- (7)インスリン点鼻—アルツハイマー認知症では脳細胞内のインスリン作用が不足していますので経鼻的インスリン投与は嗅神経、三叉神経の脈管流に沿って脳に短時間で移行します。
- (8)高血圧、高脂血症の治療は脳の動脈硬化を抑制し、チアゾリジン、ビグアナイド薬はインスリン抵抗改善薬であり、 α -G I や速効性インスリン分泌促進薬は食後血糖を抑えます。また、認知症を早期に発見し早期に手を打つことが大切です。
- (9)脳のアミロイド蓄積は認知症を発症する二十年も前から始まっています。それ故、若い時期からの社会交流と知的な活動、および運動の習慣によって標準体重を維持することが大切です。