

No. 72

糖尿病と神経疾患 第2回 糖尿病と認知症 その2

福井赤十字病院 神経内科 高野 誠一郎

前回に引き続き、糖尿病と認知症のお話をいたします。今回は後編です。

- ・糖尿病とアルツハイマー病（以後 AD）
- ・アルツハイマー病のインスリン治療
- ・糖尿病性認知症

この3点についてお話しします。

糖尿病と AD ⁽¹⁾

多くの疫学研究より、糖尿病と AD の関係が指摘されています。研究者の中には「AD は脳の糖尿病」と言われる先生もいます。

インスリンの中枢神経系での作用から、インスリンと AD の関係を考えていきたいと思えます。

インスリンの中枢神経系での作用

- i) 脳の糖エネルギー代謝を調節
- ii) 神経伝達やシナプスの可塑性にも作用
- iii) インスリン受容体は、嗅球、視床下部、海馬に高濃度に存在
- iv) 記憶を促進
- v) 細胞内からの β アミロイド ($A\beta$) の遊離を促進、細胞内 $A\beta$ 蓄積を抑制。
- vi) 高インスリン血症で、脳内へのインスリン移行は低下。

ここまで見ると、末梢でのインスリン抵抗性上昇→高インスリン血症→中枢神経系でのインスリン不足→海馬での、インスリンによる神経保護作用の低下 + $A\beta$ の蓄積→神経細胞死→記憶の低下→AD との筋道がたどれるような気がします。

実際に、AD 患者では、末梢血のインスリン濃度は上昇しているのに、髄液中の濃度は低下し、髄液／血中インスリン比は AD で著明に

低下していることが知られています。さらにその程度は、AD の重症度と比例しています。

高インスリン血症と、AD の関連についても多くの研究があり、遊離脂肪酸や、ミトコンドリア機能、炎症性サイトカインなど、いろいろな役者が登場します。以上、糖尿病と AD との関係を簡単に説明しました。

AD のインスリン治療

AD 患者で中枢神経系のインスリンが不足しているならば、補充すればよいのではないか、という疑問が当然の様に浮かんできます。

健常人、あるいは AD 患者で、インスリンは適正量のブドウ糖と共に投与されると記憶は促進されることが知られています。

ここに、AD 患者にインスリンを鼻腔内投与した臨床研究があります。⁽²⁾ 御紹介したいと思います。

目的：AD 患者もしくは健忘性の軽度認知障害 (a MCI) 患者において、インスリンの鼻腔内投与が、認知機能、脳のブドウ糖代謝、AD の脳脊髄液のバイオマーカーに影響を与えるか否かを調べる。

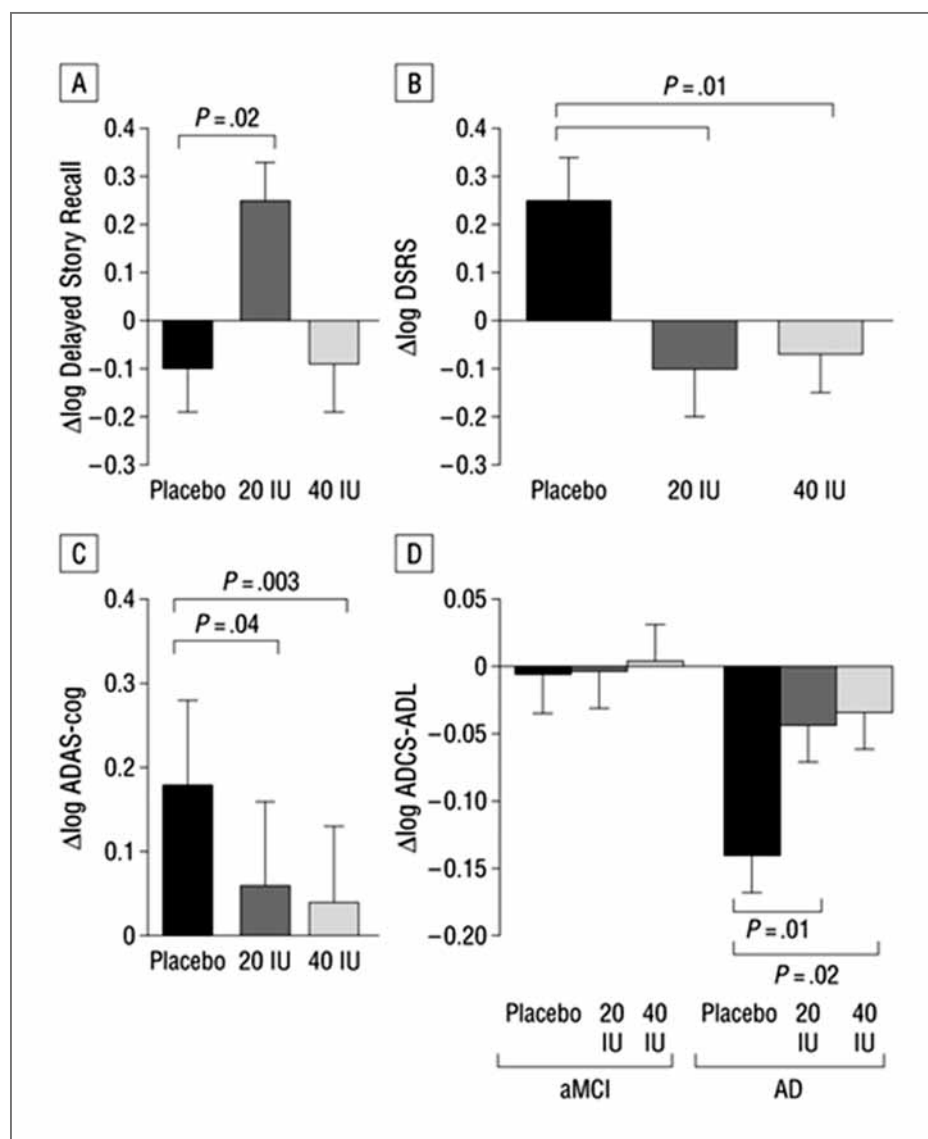
方法：無作為化 偽薬との比較対照二重盲検試験
対照：軽度から中等度の AD 患者 40人と

a MCI 患者 64人

介入：偽薬30人、インスリン1日20単位36人、1日40単位38人。経鼻投与の装置を使用して、1日に2回、鼻腔内投与。4ヶ月間施行。
転機：主要転機は、「delayed story recall」、「Dementia Severity Rating Scale」、「ADAS-cog」、「ADCS-ADL」です。

そのほか、23人に腰椎穿刺、40人にFDP-

図1



PET を施行しています。

結果：図1

図1 A「delayed story recall」＝遅延再生が改善された。：AD 患者、a MCI 患者とも20単位
のインスリン治療群で。

図1 B「Dementia Severity Rating Scale」＝
介護人による機能評価が維持された。：AD 患
者、a MCI 患者とも20単位と40単位のインス
リン治療群で。

図1 C「ADAS-cog」＝全般的認知機能が維持
された。：AD 患者で20単位と40単位のインス
リン治療群で。

図1 D「ADCS-ADL」＝機能的能力が維持さ
れた。：AD 患者で20単位と40単位のインスリ
ン治療群で。

図1 A～Dでご覧頂きましたが、その差は、
そんなに大きくないのが残念です。FDP-PET
については、インスリン治療は、頭頂・側頭葉、
前頭葉、楔前部、などで、ブドウ糖代謝の低下
を遅らせています。AD の髄液バイオマーカー
には差はありませんでした。

しかし、A β 42 (AD で低下)、tau/A β 42 (AD
で上昇) は記憶、生活機能の変化と相関があり
ました。

1日40単位ものインスリンを投与して、低血糖は起こらないのか!、と思われた方も多いと思います。しかし、今回の経鼻投与では低血糖は指摘されていません。

インスリンの経鼻投与は有効なようですが、効果は限定的でした。今後、補助療法の1つとして、研究が進むかもしれません。

糖尿病性認知症⁽³⁾

東京医科大学高齢者医学分野の羽生教授らは、「糖尿病性認知症」という新たな臨床単位を提唱しておられます。

糖尿病を合併し、臨床的にADと診断された175症例の画像所見を検討した結果、SPECTでADに特徴的な血流低下を認めず、MRIで有意な血管性病が認められない症例が約30%見られました。

この症例群は、以下の特徴を認めています。

- i) やや高齢
- ii) HbA1cが高値
- iii) インスリン治療例が多い
- iv) 糖尿病の罹病期間が長い
- v) ApoE4の保因者の頻度が少ない
(ApoE4: アポリポ蛋白質E遺伝子多型の1つでADの危険因子)
- vi) 海馬の萎縮は軽度

- vii) 注意力の障害が高度、遅延再生の障害が軽度
- viii) 進行が緩徐

日常診療で、認知症はあるけれども、MMSEで3単語の遅延再生は比較的良い、しかし計算の結果はあまり良くない、といった患者さんに糖尿病性認知症を疑ってみるべきなのでしょう。そして、MRIで海馬がそれほど萎縮していないならより一層疑うべきなのでしょう。

私自身は糖尿病性認知症の患者さんを診療した経験はありません。しかし知識として知っておく必要はあると考えています。治療は、ピオグリタゾンやロシグリダゾンなどのインスリン抵抗性改善薬が有効ではないかと言われていますが、一定した結果は得られていません。糖尿病性認知症は、ADとの鑑別が困難で、実際は、コリンエステラーゼ阻害薬（ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン）を処方して経過を観察することになるのかな、と想像しています。以上、糖尿病と認知症の2回目のお話でした。ご高覧有り難うございました。

文献

- 1: 日老医誌 2010; 47: 385-389
- 2: Arch Neurol. 2012; 69: 29-38
- 3: 日内会誌 2014; 103: 1831-1838