

高齢者糖尿病と認知症



▶ **櫻井 孝**

国立長寿医療研究センター
もの忘れセンター センター長

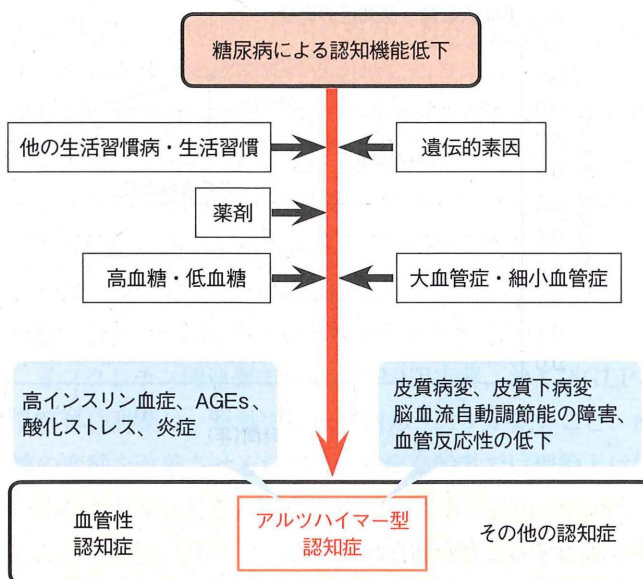
高齢者では認知症と糖尿病が増加している。わが国では高齢者（65歳以上人口）の15%（2010年の推定値）に認知症が見られる。認知症には至らなくても、記憶障害などの脳機能が少し低下した状態、軽度認知障害（mild cognitive impairment；MCI）もほぼ同程度に見られ、既に800万人以上の認知障害を持つ高齢者が存在することになる。生涯2人に1人は認知症に罹患するとの推計もあり、認知症が身近な病気であることは疑う余地がない。

糖尿病は成年期～高齢期を通して認知症のリスクであり、認知症は糖尿病患者が高齢になって向き合う最大の合併症と言える。認知症が進行すると、糖尿病治療にも多くの問題点が生じる。認知症は「身近な疾患」であり、成年期から認知症を予防する対策を講じること、また早期発見・治療を行うことが重要である。

糖尿病に合併する認知症

糖尿病は脳血管障害の危険因子であり、血管性認知症（VaD）との関連は理解しやすい。ところが糖尿病では、アルツハイマー型認知症（AD）の発症も約2倍高い。糖尿病に認知症が合併する機序として、遺伝的な要因に加え、糖尿病の低血糖、高血糖、脳の血管障害、高インスリン血症が促進的に働き、AD、VaDの危険性を高めると考えられる（図1）。高血糖、低血糖、高インスリン血症など糖尿病による

図1 糖尿病における認知症の発症機序



代謝異常だけでも、認知症を発症するかについては不明である。

認知症の早期発見

認知症には多くの病型があるが、ADが最多で全体の60%以上を占める。短期記憶障害が最も早期から見られる症状である。「同じことを何度も繰り返して話す」「置き忘れ・しまい忘れ」が目立つ場合は注意が必要である。「ものの名前が出てこない」「ヒントがあれば思い出す」だけの場合は心配ないことが多い。

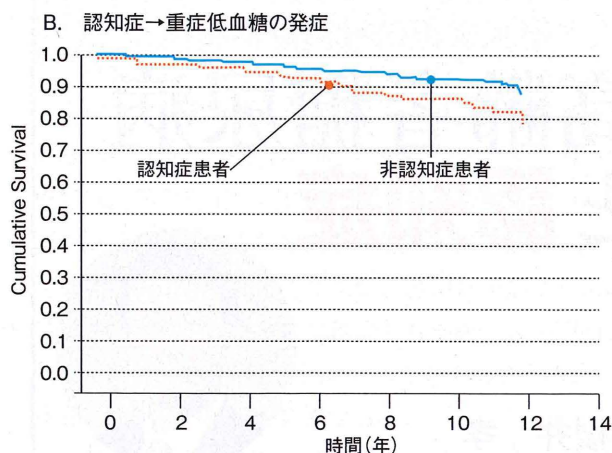
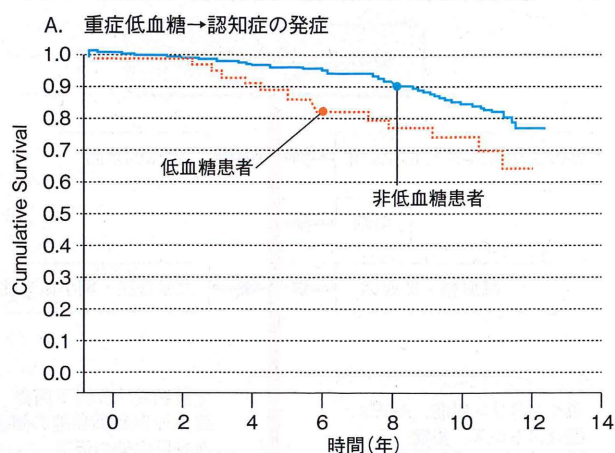
認知症では日常生活動作（ADL）の低下が生じることが診断の要件である。初期から低下しやすい生活障害としては、内服自己管理ができない、買い物の失敗（同じ物を何度も買ってくる等）、料理の失敗（手順が悪い、味付けが変わる等）がある。これらの症状があれば、専門医に紹介すべきである。

糖尿病で認知症が増える理由

1) 高インスリン血症

AD患者の脳内には、老人斑、神経原線維変化と呼ばれる、異常な蛋白質が蓄積する。高インスリン血症では、脳のインスリン作用が低下するため、これらの異常な蛋白質の蓄

図2 糖尿病における低血糖と認知症発症の関係



Yaffe K et al : JAMA Intern Med 173 : 1300-1306, 2013

積が進行することが知られている。

肥満やメタボリックシンドロームでも高インスリン血症が見られるが、肥満も数十年続くとADの発症が高まることが報告されている。脳のインスリン作用を増強させるために、経鼻的にインスリンを噴霧する方法も米国で始まっている。まだ治験段階にあるが、将来の実用化に期待したい。

2) 低血糖

意識障害をきたすような重症の低血糖は、認知症の発症リスクである。重症低血糖が2回以上あると、認知症の危険性が約2倍に増加するという(図2)。低血糖と認知症の関係で重要なことは、認知症があると逆に低血糖のリスクも増加することである。脳機能が低下した高齢者糖尿病では低血糖の危険性が増加し、さらに認知症リスクが高まっている。しかし通常の高齢者糖尿病の臨床では、重症低血糖の頻度はそれほど多くはない。無自覚低血糖や、もう少し穏やかな低血糖を繰り返すことで、認知機能が低下し、認知症の発症リスクとなるか否かについての検証が今後の課題である。

3) 高血糖

HbA1cが1%増加すると、認知症のリスクが約1.5倍に高まるとの報告がある。高齢であるという理由で、高血糖を漫然と許容することは不適切である。また血糖の変動が大きいと、認知機能も低下することも知られている。

認知症は予防できる！

2013年、英国・ロンドンで「G 8 認知症サミット」が行われ、認知症は世界共通の課題であると宣言された。14年、

わが国でも後継会議が行われ、「認知症は予防できる」という強いメッセージが世界に向けて発信された。認知症に関する諸問題は裾野が広く、世界のどの国でも解決策は得られておらず、先進国を中心としたグローバルな認知症対策が必要となっている。

認知症予防には糖尿病への対策が不可欠である。これまでADは高齢者の病気と考えられてきたが、脳内の病理変化は、認知症が発症する約15年前から始まっていることが明らかになってきた。70歳で認知症を発症する場合は、50歳代から脳内の変化が進行していることになる。40～70歳という世代は、日本でも腹部肥満が進行し、耐糖能障害・糖尿病が増える年代に重なる。高インスリン血症を背景として、高齢者になってADが増加すると考えられる。

糖尿病の他にも認知症を引き起こしやすい病気として、高血圧や喫煙、うつがある。一方、認知症を予防できる生活習慣として、学習(脳を活発に活動させること)、食事や運動の効果が知られている。運動は特に重要で、1日50分くらいの運動が有効という。運動は糖尿病にも、認知症予防にも重要な生活習慣と言える。「年をとると何事も面倒になる」と言われるが、健康寿命を延長するためには、運動は必須のアイテムであり、日ごろから指導していただきたい。

糖尿病治療による認知症予防

糖尿病治療をきめ細かく行くと、認知機能の悪化が抑制されたとする報告がある。わが国で行われた「高齢者糖尿病を対象にした前向き介入研究(J-EDIT)」では、HbA1c値

と認知障害の悪化との関連傾向、血圧や脂質代謝の指標と認知機能との関連が示された。動脈硬化の危険因子を包括的に治療することで、認知機能が維持されることを示した重要な研究である。

久山町研究では、経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）の成績と認知症発症との関連を調べている。空腹時血糖と認知症発症との間には関連が見られなかったが、糖負荷後2時間血糖値が高いとAD、VaDの発症が高かったという。2時間血糖値が140mg/dL以上でADとの関連が示されている。比較的若い高齢者では、認知症発症の予防には、厳格な血糖管理が必要と考えられる。一方、75歳以上の後期高齢者を主たる対象にした研究では、HbA1c 7.2～7.6%で認知症発症リスクが最も低かった。後期高齢者の糖尿病管理では、低血糖を避けること、HbA1cの目標値を少し穏やかな値とすることが適当と思われる。

認知症を合併した糖尿病の治療

糖尿病に認知症が合併した例では、糖尿病の管理と、認知症の治療を同時に行うことが重要である。記憶障害があると、内服の自己管理は早期から乱れ、糖尿病の食事療法や運動療法を守ることも難しくなる。このため認知症があると、糖尿病の管理は困難になり、また高血糖が続くと、脳機能がさらに低下する。

高齢者糖尿病の管理目標ガイドラインが海外からいくつか提唱されており、認知症合併例の管理目標値についてのヒントが含まれている。これらのガイドラインを統合すると、①元気な高齢者ではHbA1c $7.0 \pm 0.5\%$ ②フレイルな高齢者、他の疾患を合併し生活能力が低下した高齢者では、 $8.0 \pm 0.5\%$ となる。「フレイル」という概念は、要介護状態には至っていないが、種々のストレスにより容易に生活機能が低下する脆弱な状態である。認知症で、少なくともある程度進行した段階では、身体的フレイルを合併しており、HbA1cを $8.0 \pm 0.5\%$ 目標値とすることは合理的と考えられる。高齢者の糖尿病管理目標値については、16年に指針^{*}が発表されるという。

糖尿病の薬剤の選択

経口薬の選択では、患者の病態、合併症、薬剤の特性、ア

ドヒアランスを考慮する。インスリン分泌促進薬として代表的なSU剤は、血糖降下作用は強力であるが、腎障害や肝障害のある高齢者では遷延性低血糖に注意する。速効性インスリン分泌薬や α -グルコシダーゼ阻害薬は毎食直前に内服が必要で、認知症高齢者ではアドヒアランスに問題がある。インスリン抵抗性改善薬であるチアゾリジンは、糖代謝以外にも多面的な効果が期待される。しかし認知機能の長期改善効果については、一定の結論に至っていない。体重増加、浮腫、骨折との関連についても注意が必要である。

インクレチン関連薬であるDPP-4阻害薬、およびGLP-1受容体作動薬は、単独では低血糖のリスクが低いこと、血糖の変動を改善させるため、認知症高齢者では理論上は第一選択薬となりえる。最近、DPP-4阻害薬で認知機能が改善したとの報告、GLP-1受容体作動薬で、パーキンソン病の認知機能障害が抑制されたとの報告が見られる。

高齢者糖尿病のインスリン療法の適応は基本的に成人と大きな差はない。低血糖のリスクが高いことに十分に注意する。今後、経口糖尿病薬で十分な血糖管理ができない例では、GLP-1受容体作動薬かインスリンを選択することが増えると予想される。GLP-1受容体作動薬では、週1回投与の製剤も登場している。インスリン、GLP-1受容体作動薬の特性、認知機能、身体フレイルに及ぼす作用、介護者の状況を勘案した薬物選択が必要であろう。

認知症は身近な病気である。一方、QOLを低下させる疾患の代表でもある。認知症の予防に、“too early, too late”はない。禁煙、適度な運動が第一歩である。

高齢者糖尿病での認知症の予防では、低血糖を回避することが重要である。個々の症例において血糖管理目標値を適正に定め、薬物療法を工夫し、包括的なチーム医療できめ細かく指導することが必要である。成年期から血糖管理目標値を適正に定め、薬物治療により、認知症の予防ができること（先制医療）を期待したい。

MM

^{*} 日本糖尿病学会と日本老年医学会が2015年5月18日、「1年以内を目処に、両学会合同で『高齢者糖尿病の診療ガイドライン』を作成する」と発表した。