

## 糖尿病とアルツハイマー

筑波大学臨床医学系精神医学教授

朝 田 隆

(聞き手 山内俊一)

---

糖尿病とアルツハイマーが関連する理由、血糖を下げることで防止できるのか、などについてご教示ください。

〈東京都勤務医〉

---

**山内** 朝田先生、糖尿病とアルツハイマー、最近よく関係しているという話を耳にするようになったのですが、実際問題として、これはいろいろな疫学的なデータなどからサポートされているものなのでしょうか。

**朝田** いずれであっても、両病ともコモンディゼーズだということが出発点になります。わが国の2年ぐらい前の調査ですと、認知症の人が462万人、その予備軍が400万人、おそらく今なら合わせて1,000万人と思われまます。よく糖尿病も潜在患者さんを入れると1,000万人といわれますから、両者の合併があったとしても、それはある確率で当然起こってこようかと思えます。

そういう問題とは別に、ロッテルダムスタディという、オランダで継続している認知症の疫学研究の中から最初

にいわれるようになりました。糖尿病があると、ない人に比べて2倍の危険性でアルツハイマーになりやすい。あるいは、インスリンで治療していると、さらに2倍、合計4倍になることがセンセーショナルな話題になったわけです。

その後、わが国でも九州大学の有名な久山研究でも、やはり糖尿病は危険因子だとされました。従来いわれていた脳血管性より、むしろアルツハイマー病のほうの危険因子だとオランダの研究と同じぐらいの危険性でもって示されたのです。そのようなことで、認知症の領域においてもこの両者の関係は常識になってきました。

**山内** ここでいいますアルツハイマーというのは、昔からいわれている狭義の若年性の認知症なのでしょうか。

それとも、もう少し広いものなのでしょうか。

**朝田** まさにそこがポイントだと思います。より広い、後期高齢者に見られるアルツハイマーだと思います。といいますのは、今先生におっしゃっていただいたように、若年性のアルツハイマー病はある意味で非常にピュアな病態だと思うのです。けれども、75歳を超えますと、脳血管性の病変はもとより、他の変性性の病理も加わってきますので、非常に複雑な病態になってきます。ですから、いわゆるアルツハイマー病であって、ピュアなものではないと思っていただいたほうが正しいと思います。

**山内** 逆に、アルツハイマー認知症のほうで糖尿病が特に多いという印象はお持ちですか。

**朝田** 確かに幾つかの大学病院などでそうした検証をしようという動きがあります。言っている方々は当然多いのだとおっしゃっています。しかし、一般集団といえますか、日本全体でもってそうした傾向がいえるのかどうか。特に、大学病院はバイアスがかかっているわけですから。

**山内** 確かにどちらもコモンディーズなので、なかなか調査といっても難しいところがありますね。しかも、高齢者に多いとか、肥満とか、そういったものもあるかもしれません。そうしますと、メカニズムといえますか、

基礎的な治験の積み重ねが大事かと思われませんが、どうして糖尿病でアルツハイマーが増えるのか、現在まででわかっていることを簡単に解説願えますか。

**朝田** アルツハイマー病の根本的な原因としては、アミロイドβ (Aβ) というものが最も注目されています。どこまでこれがこの病気に寄与しているかについては諸説あります。けれども、とりあえず病気のスターターとして火つけ役になるであろうことはおそらく間違いないといわれています。

さて、このアミロイドβを中心にお話をしなくてはいけないわけですが、でも、まず高インスリン血症は脳内での炎症を介して、そのようなアミロイドβの産生を促すことが実験的事実から知られています。次に、インスリンの分解酵素、IDEですが、インスリンだけではなくて、アミロイドβも分解するといわれます。

**山内** そうしますと、かなり具体的なかたちでメカニズムとしてははっきりしていると考えていいわけでしょうね。

**朝田** 実験レベルではかなり確立したものになってきているようです。

**山内** ほかにもあるのでしょうか。

**朝田** そうしたことでアミロイドβが分解されにくくなる。これらによってインスリン抵抗性が増大する傾向にいつてしまう。今申し上げたような3つの要素が相まって、まさに悪循環が

形成されてアミロイドβがたまっていくのだという考え方が現時点では主流でしょう。

**山内** 実際に先生方がアルツハイマーを診られて、アミロイドβの沈着は多いのでしょうか。

**朝田** アミロイドβというのは、アルツハイマー病のみならず正常高齢者の脳でもたまります。そこが非常に難しいところで、初期にはこれが健常高齢者の生理的なたまりなのか、あるいはアルツハイマーの始まりなのか。ある程度は蓄積する部位に違いがあるから多少はわかるのですが、特に初期では必ずばりこうだと判断することはとても難しいと思います。

**山内** 糖尿病に特徴的な沈着部位は知られているのでしょうか。

**朝田** 病理の先生方は特にここをおっしゃるわけです。本当に糖尿病がアルツハイマーの一つの原因としてあるのだったら、そのような亜型があるはずだけれども、どうなのだろうかという疑問はよく投げかけられます。

**山内** アミロイドβにもいろいろな種類があると思うのですが、糖尿病に特徴的ないし特異的なアミロイドβも、まだ十分には解明されていないのでしょうか。

**朝田** アルツハイマー病ではAβ40もしくは42が目されますけれども、糖尿病の場合もこの2つが中心的に扱われていると思います。

**山内** そのあたりはまだ今後もいろいろと検討を加えなければならないということでしょうか。

**朝田** おそらく臨床家は非常に興味を持っているところだと思います。

**山内** 治療、予防はまだまだこれからだと思われませんが、お聞きしたいのは、アミロイドβが、なくなると認知症は改善するのでしょうか。

**朝田** ここは我々の領域でも非常に問題になっているところです。先ほどスターター、つまり最初の火つけ役としてはこれが重要だと申し上げたのですけれども、実はアミロイドβに対する抗原もしくは抗体療法はすでに行われています。2000年代の初頭に抗原による治療が欧米で行われました。ところが、不幸にして治験の最中に自己免疫性の脳炎で亡くられる方が出たのです。そういう方の死後脳を見てみると、一般にアミロイドβがたまりやすい場所からすっかり消えていたのです。ところが、認知症はやはり悪くなり続けたことが、最初の例からわかりました。またのちに比較的長期観察し得た例でも同じようなことがわかっていて、よほど早期にアミロイドβを取り除かないと、あとからでは意味がないのではないかとわれています。

**山内** 生物現象ではよくトリガーという概念がありますが、それに近いような感じとみなされていると考えてよいでしょうか。

**朝田** 今、そういうのが主流になりつつあると思います。

**山内** そうしますと、とりあえずアミロイドβを除く治療よりも、現在ある治療法で、例えば糖尿病自体の治療、血糖値を下げる。こういったことの効果はいかがなのでしょう。

**朝田** これは実際によくあるのですが、アルツハイマーの方で糖尿病があると、進行速度はない方に比べて速くなる、あるいはより悪くなることが従来いわれています。

**山内** 実際にどういった治療がより有効だというのはあるのでしょうか。

**朝田** ここ数年、わりとRCTなどのしっかりしたデザインでの研究も出てきています。経口糖尿病薬あるいは経鼻的にインスリンを投与しますと、プラセボに比べて投与群のほうが悪化するスピードが遅くなるそうです。ただし、今、糖尿病はあるけれども認知症ではない人に治療を適切に継続したら、認知症にならなくて済むのかといったデータはまだ出ていません。

**山内** 血糖の改善との絡みもありま

すから、なかなか難しいかもしれませんがね。生活習慣の改善といったあたりの効果はいかがなのでしょう。

**朝田** ここは非常におもしろいのです。といいますのは、アルツハイマー病予防にどのような運動がよいかという研究は20～30年前からあるのです。メタアナリシスができるぐらいです。簡単にいうと、2日に一度は30分運動をしましょうということになっているのです。どうもこれは糖尿病の予防とかコントロールとか、そういうところの運動療法とかぶっているという話を聞いています。

**山内** そうしますと、普通によくやる有酸素運動でかなり予防できるかもしれないということですか。

**朝田** 予防とまではいえませんが、発症を遅らせるという効果はそこそこ期待できるのではないかと思います。

**山内** これからもそういったものに気をつけながら患者さんの指導をしていきたいと思います。ありがとうございました。