

糖尿病と認知症リスクおよび糖尿病治療薬の認知機能改善への有用性について

群馬県済生会前橋病院 薬剤部 秋山滋男

近年、糖尿病治療において、糖尿病と認知症が深く関連するというデータが多数報告されております。このことから、認知症および認知機能低下患者に対する血糖管理において選択される薬剤の有用性について最近の文献に基づいて考察してみたいと思います。

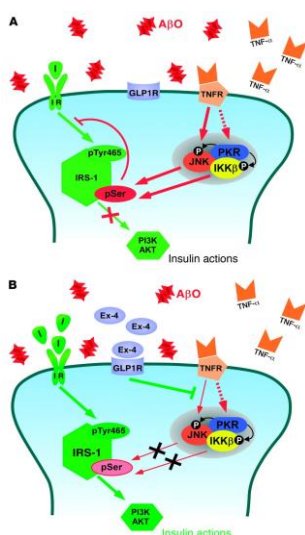
認知症が生じやすいリスク因子の一つとして低血糖があります。重症低血糖により認知症の発症リスクが増加し、重症低血糖の既往が2回以上あると認知症の相対リスクが2倍にも増加すると報告されています【1】。反対に、認知症を有することで重症低血糖のリスクが増加するという報告もあります。一方、高血糖においても認知機能を障害するという報告があります【2】。このように血糖値のレベルと認知機能との関係はまだ明らかではありませんが、これらの報告から、いずれにしても糖尿病患者は非糖尿病患者と比較して認知症となるリスクが高いと言えます。認知機能低下および認知症を伴った高齢糖尿病患者に対する治療法と低血糖の頻度の関連性について検討した研究において、インスリン療法を行っている患者では経口血糖降下薬で治療されている患者に比べて低血糖の頻度が高くなり、認知機能障害が加わることでより低血糖の頻度が高くなることが明らかとなりました【3】。従って、認知症および認知機能低下患者に対する血糖管理においては、インスリン製剤やSU剤といった低血糖を生じやすい薬剤よりも他の低血糖が生じにくい薬剤を使用することが望ましいと考えられます。

糖尿病治療において、インスリンの点鼻がアルツハイマー病に有用であることがトピックス No1 の武田先生のご執筆にありましたが、その他の糖尿病治療薬でも認知症を改善したということが報告されています。その一つにインスリン抵抗性を改善する薬物として1999年に発売されたピオグリタゾンがあります。インスリン抵抗性と認知機能との関連については、インスリン抵抗性による高インスリン血症がアルツハイマー患者に診られる老人斑の形成を増加させる【4】、インスリン抵抗性が側頭葉の委縮や認知機能障害と関連している【5】等の報告がありますが、インスリン抵抗性を改善するピオグリタゾンが認知機能を改善するということが少しずつ明らかになってきています【6】。

最近では、DPP-4阻害薬が認知機能を改善する可能性も示唆されています。高脂肪食摂取によるインスリン抵抗性を有するマウスにおいて、DPP-4阻害薬シダクリプチンが海馬の神経新生や記憶障害を改善したことが明らかにされています【7】。シダクリプチンは脳内のDPP-4活性には影響しなかったものの、血漿中および脳内の総GLP-1が増加しており、これ

が酸化ストレスを抑制したことが要因として考えられています。また、人における後ろ向きの研究において、軽度認知症を有する高齢の 2 型糖尿病患者を対象に、メトホルミンと DPP-4 阻害薬投与群とメトホルミンと SU 薬投与群で、認知機能に関する作用を検討した結果では、認知機能関連のパラメーター（MMSE, TMT, DSP）の全てにおいて DPP-4 阻害薬の併用では有意に改善しているという報告【8】もあります。この作用機序についてはまだ明らかではありませんが、DPP-4 阻害薬は BBB を通過しないため、脳内での直接作用というより、酸化ストレスやインスリン抵抗性に関連しているのではないかと推測されています。

DPP-4 阻害薬と同様にインクレチン関連薬として位置付けられている GLP-1 受容体作動薬であるエクセナチドが人由来脳組織において、アミロイドβペプチドオリゴマーによるインスリンシグナル伝達阻害を改善するという報告もあります【9】。今後、DPP-4 阻害薬や GLP-1 作動薬が糖尿病を有する認知症患者に対して有用であるという更なる Evidence や作用機序の解明が望まれます。



Proposed mechanism underlying disrupted brain insulin signaling in AD. 【文献9より引用】

A. 人の脳組織において、アミロイドβペプチドオリゴマーによって TNFαが刺激され JNK (c-Jun amino-terminal kinase) 経路を介して、IRS-1 で複数のセリン残基をリン酸化し、結果、IRS-1 のチロシン残基リン酸化を抑制、その結果、インスリンシグナル伝達を抑制する。

B. GLP-1 作動薬 (Exendin-4) が、TNF-αシグナル伝達経路を抑制してインスリンシグナル伝達経路を促進する。

最後に、認知症を有する糖尿病患者に対して、前述したような薬剤を使用することで、認

知症の改善に大いに期待できるかもしれませんが。しかし、認知症患者に対しては、適切な治療薬の選択だけでなく、服薬管理をきちんと行うことも非常に重要であります。そのためには、薬剤師が定期的な残薬確認を行うこと、さらに、認知症の早期発見に努めることが重要で、薬剤師が担う社会的責任はますます増えるでしょう。

参考文献

- [1] Rachel A. et al., JAMA, 301 (2009) 1565-1572.**
- [2] Yaffe K1. et al., JAMA, 301 (2013) 1300-1306.**
- [3] Feil DG et al., Geriatrics Society, 59 (2011) 2263–2272.**
- [4] Matsuzaki. T et al., Neurology, 75 (2010) 764-770.**
- [5] Willette AA et al., Diabetes Care, 36 (2013) 764-770.**
- [6] Sato T et al., Neurobiol Aging, 32 (2011) 1626-1633.**
- [7] Gault VA et al., Diabetes Obes Metab, 17 (2015) 403-13.**
- [8] Rizzo MR et al., J Gerontol A Bio Sci Med Sci, 69 (2014) 1122-31.**
- [9] Bomfim TR et al., J Clin Invest, 122 (2012) 1339-53.**