

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 17 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23500858

研究課題名(和文) 若年性糖尿病患者における認知機能障害の発症・進展の原因解明

研究課題名(英文) Investigation of the onset and progression of cognitive dysfunction in young diabetics

研究代表者

大村 千恵 (Ohmura, Chie)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：30459135

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円、(間接経費) 1,170,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病患者の認知機能障害は血糖コントロールを悪化させるため、認知機能障害の発症進展予防は極めて重要な課題である。認知機能障害が発症する前のごく軽度の状態を見出すことは認知機能障害の発症進展予防に重要であると考えた。我々は65歳上の明らかな認知機能障害を認めていない糖尿病患者に対して臭覚テスト、認知機能テスト(MMSE)、各種採血等を実施した。ごくわずかな認知機能障害(MCI)は明らかな認知機能障害のない患者において24.4%見つかった。認知機能障害の有無と臭覚テスト、HbA1c(血糖コントロール指標)は正の相関を示し、血中アディポネクチンは負の相関を示した。

研究成果の概要(英文)：Cognitive impairment can potentially affect diabetes self-care and adherence to medication, with consequent deterioration of glycemic control. In terms of management of T2DM, it is crucial to prevent the development of cognitive impairment at an early stage or halt its progression. In this regard, it is important to identify makers for early cognitive impairment in patients with T2DM. Recent studies have shown that olfactory dysfunction could be used as a predictor of cognitive impairment in the general population. The aim of the present study was to define the relation between olfactory function and cognition in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. Among patients with T2DM aged more than 65 years with free of clinically-evident cognitive impairment, MCI was diagnosed in 24.4%, and dementia in 13.6%. Step wise multivariate regression analysis identified OE test score, education level, HbA1c, and serum adiponec tin as independent factors associated with MMSE score

研究分野：代謝内分泌学

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学、応用健康科学

キーワード：糖尿病 軽度認知機能障害 臭覚テスト

## 1. 研究開始当初の背景

生活習慣病の代表疾患である糖尿病は、日本において急速に増加しており、深刻な問題となっている。糖尿病治療の目的は、その合併症を予防することである。認知症もその合併症のひとつであり、より早い段階で発見することが求められている。認知機能障害は高齢者の疾患と考えがちであるが、若年者でも知識解釈にズレのある患者や、食事に対して感覚のずれがある患者にしばしば遭遇することより、若年でも認知機能が障害されている患者は少なくはないのではないかと考えた。例えばアルツハイマー病などの認知機能障害は長い年月をかけて進行し発症することを考えるとより若年の状態で、また発症以前の段階でのスクリーニングが必要になる。

軽度認知機能障害 (mild cognitive impairment: MCI) は種々の認知症の前駆段階として注目されている概念である ([Arch Fam Med, 9(6):527-532(2000)])。認知症は早期発見が最も大切であるため、MCI の時点で発見することが重要となる。しかし認知症スクリーニング検査として広く用いられている Mini-Mental State Examination (MMSE) では MCI を的確にスクリーニングすることが難しいと指摘されていた [Arch Fam Med, 9(6):527-532(2000)]。

近年 MCI のスクリーニングを目的として作られた Montreal Cognitive Assessment (MoCA) は軽度認知機能障害をスクリーニングする神経心理テストができ、世界的に使われてはじめられた。日本においても MCI の時点で、またより若年の時点で認知機能異常を発見することが重要であるが、現在日本において 20 代、30 代をも含めた若年 2 型糖尿病と軽度認知機能障害に関する報告はほとんどなく、その関連性は不明である。

平成 21 年度の厚生労働省の報告では、日本において 18 歳 ~ 64 歳の若年者認知症は人口 10 万人当たり 46.7 人と報告されている。

非常に少ない頻度であるが、これはすでに認知症を発症した人たちの割合であり、軽度認知機能障害患者は含まれていない。またその基礎疾患として、脳血管障害やアルツハイマー病が大部分を占めていることより、それらのリスク因子とされている 2 型糖尿病患者において軽度認知機能障害は多いことが予想される。

そこで当院外来通院中の 2 型糖尿病患者に対し MoCA を施行したところ、40 代では 25%、50 代では 25% と想像以上の患者が軽度認知障害が疑われた。この結果より、より詳細を明らかにする必要があると考えた。2 型糖尿病は代表的な生活習慣病であり、その是正のために食事療法や運動療法などの教育が最も重要である。その際に大切なことは、知識のみを学ばせることではなく、患者自身が自らの生活習慣のズレや感覚のズレに気付き、それを修正し生活することである。しかし認知機能異常があると高次中枢が関与する食べ物の認知や食行動の動機付けといった認知性調節がうまくいかなくなる。そのため、是正するための動機付けのための行動療法を行い生活習慣の是正をさせる事が難しくなる。その状態での生活習慣の繰り返しさらに糖尿病を悪化させることが予測される。そのため、認知機能異常の発症を予防することは間違っている生活習慣の予防にも結び付き、糖尿病の治療を円滑にし、悪化を防ぐことにも結びつく。

これらの臨床および基礎的な背景により、比較的若年の 2 型糖尿病と軽度認知機能障害についての関連性を明らかにし、早い段階で認知機能発症を予防可能にすることは、糖尿病悪化に伴う他の合併症予防という観点からも重要なことであることが考えられる。しかし、現在日本において 20 代、30 代の患者をも含んだ 2 型糖尿病と認知機能障害についての報告はなく、その関連性については不明である。

## 2. 研究の目的

これまでの疫学研究で、糖尿病患者では一般人口よりも、認知症が多く発症する事が、明らかとされている。認知症の発症進展阻止を考えた場合、認知症を発症する前段階の軽度認知症機能異常を見出し、認知症への進展を予防する事が重要と考えられる。しかし日本において若年2型糖尿病と軽度認知機能障害の関連についての報告はなく、関連性は不明である。そこで本申請では、若年者(18歳~64歳)を対象に、認知症発症の前段階である軽度認知機能異常の疫学研究をおこなう。具体的には、18歳~59歳の比較的若い2型糖尿病と認知機能障害についての関連を横断的に調べ、糖尿病が認知機能に与える因子を明らかにすること、抽出された軽度認知機能障害患者を前向きに調査し若年2型糖尿病にとって何が軽度認知機能障害の進行のリスクとなっている因子なのかを明らかにすることを目的とする。

## 3. 研究の方法

[横断研究]当院外来通院中の59歳以下の2型糖尿病患者600人に対し軽度認知機能障害のスクリーニングであるMontreal Cognitive Assessment(MoCA)を施行し知的レベルの低下者を抽出する。MoCAによって認知機能異常が疑われる者に対しては、2次検査(脳MRI, 脳SPECT, 採血)を行い専門外来に紹介し治療開始していただく。うつ状態でも認知機能が低下することがあるため、うつ状態のスクリーニングテストであるBDI(Beck Depression inventory)を対象者に対して行い対象から除外する。対象者を認知機能低下群と非低下群の2群に分けて、その規定因子を検討する。[前向き研究]今回スクリーニングしたMCIの症例に対して1年後、2年後に同様の神経心理テストを行い、認知症発症例、非発症例(MCIでとどまっている例)、改善例の3群に分けて比較検討することで、認知機能異常の進行に与えるパラメータについて比較検討する。

[対象]当院糖尿病内科外来通院中の18歳~59歳の2型糖尿病患者600人

[除外対象]精神疾患、甲状腺疾患、下垂体疾患、腎不全、肝不全、呼吸不全、心疾患、抗ガン剤や免疫抑制剤の投与中

[方法]2型糖尿病患者600人に対し軽度認知機能障害のスクリーニングであるMontreal Cognitive Assessment(MoCA)を施行し知的レベルの低下者を抽出する。このtestは神経心理テストとして世界的に用いられ始めたものであり、MoCAによって認知機能異常が疑われる者に対しては、その基礎疾患を調べる目的で2次検査(脳MRI, 脳SPECT, 採血)を行い専門外来に紹介し治療開始していただく。うつ状態でも認知機能が低下することがあるため、うつ状態のスクリーニングテストであるBDI(Beck Depression inventory)

を対象者に対して行い対象から除外する。対象者を認知機能低下群と非低下群の2群に分けて比較検討するために、非低下群でも同様の検査を行う。臨床背景、治療内容、脳MRIや脳SPECTの関してこの2群をage matchして比較検討することで若年2型糖尿病患者の認知機能障害に対する検討を行う。

[脳SPECTに関して]アルツハイマー病(AD)では頭頂葉precuneusと後部帯状回の血流低下に続いて内側側頭葉の血流低下が認められ、アルツハイマー病の視空間認知機能障害、記憶障害との関連、また診断マーカーとしても使用されている。レビー小体型認知症は幻視と意識の変動を特徴とし後頭葉の血流低下がおこるとされている。軽度認知機能障害からアルツハイマー病に進展した例では、MCIの前段階である脳血流SPECT検査においてすでにアルツハイマー様の血流低下所見がみられたという報告もあり、脳委縮が明らかになる前に機能変化を検出することができる可能性が高いとされている(Acta Neurol Scand 114:91-96,2006)

3DSSP 解析ソフトを用いた解析を行う。3D-SSP(3次元定位脳表面投射法)は、被験者のSPECTデータを同年代の正常データベースと比較し、血流低下部位のみを表示する画像解析ソフトであり、被験者のSPECT/PET画像を正常コントロール群から作られたデータベース画像と比較し、血流・代謝低下部位をZ-scoreで画像表示する。Z-score画像をみれば正常平均からどの程度血流が低下しているのかを視覚的に理解できる。(J Nucl Med 35:1528-1537,1994)

## 4. 研究成果

研究当初に採用した軽度認知機能障害のスクリーニングテストであるMontreal Cognitive assessmentが軽度認知機能障害を抽出する感度が低く本研究にはふさわしくない事がわかったため試験期間途中で研究方法を変更した。変更前に調査した結果は、90例を調査、50歳から64歳においてMCIの定義を満たした患者は60%であった。2型糖尿病とMCIについての関連を横断的に調べ、糖尿病が認知機能に与える因子を明らかにすることに関して、この2群について比較検討した。その結果、罹病期間、教育歴がほかの交絡因子で調節後も若年2型糖尿病の認知機能低下と有意に関連していることがわかった。

若年2型糖尿病のMCI群の脳画像をage matchした認知機能正常者の脳画像と比較し、脳のどこの機能が低下しているのかと結果、MCI群を診断された患者のうち、14名に脳MRI、脳SPECTを行った。そこで糖尿病群MCI N=14(平均年齢62.9歳)と非糖尿病群 N=14(平均年齢64歳)の2群を群間比較したところ、糖尿病MCI群において視床と帯状回と小脳に血流低下の傾向がみられ(p=0.1)、若年2型糖尿病のMCIで

はこれらの場所の機能が低下しやすい可能性があったことがわかった。大脳皮質の血流低下は2群間で差を認めなかった。その後研究方法を一部変更し下記のように実施した。

#### 【背景】

2型糖尿病の治療目標は、それにより起こりうる合併症を予防することである。中でも脳血管障害とアルツハイマー病による認知症が糖尿病合併症の1つであることが明らかとなり、その予防が急がれている。他方、糖尿病患者は認知機能が低い人ほど食事療法や運動療法などの自己管理ができない人が多いことがわかっており(1)その結果血糖コントロールが悪化する可能性がある。そのため認知機能の低下を早期発見し予防する方法を確立することは、自己管理による糖尿病の治療の観点からも重要であると考えられる。

しかしながら現在のところ2型糖尿病における認知症発症を早期に予測するバイオマーカーはない。

最近認知機能障害の早期発見の1つとして、嗅覚の低下が注目されている。

嗅覚以外の五感の神経は、一旦大脳新皮質を介して感覚をつかさどるのに対し、匂いの神経経路は大脳新皮質を介さず嗅球からダイレクトに海馬に伝わる。そのため視覚などの他の五感の記憶は数ヶ月後には消失するのに対して、一旦嗅いだ匂いは、一度憶えると長く記憶され、長期間経過しても消失しにくい(2)。

大変興味深いことに、記憶の障害の病気である認知機能障害においても、最も初期の症状として嗅覚の低下が生じていることが最近明らかとなった。

たとえば、Wilsonらは認知機能が正常な人500人に嗅覚検査を施行し認知症の前駆状態である軽度認知機能障害の発症をエンドポイントとした5年間の前向き調査を行った。するとベースラインで匂いの識別能力が低かった人は高かった人に比べて軽度認知機能障害を発症するリスクが1.5倍高かった。つまり嗅覚の低下が記憶障害に先立って現れる症状であることが分かった。また、他の研究でも同様の結果がいくつか報告されている。このような嗅覚の低下が記憶障害に先立っておこる原因については不明な点が多いが、先に述べたように嗅覚情報を担う神経線維がダイレクトに海馬に達していることが関連していると推測される。

このような解剖学的な要因が関連していることが推測されることから、2型糖尿病患者においても認知機能障害の最も初期の症状として嗅覚低下を認める可能性がある。このことを実証することにより、2型糖尿病の認知症の早期発見ないしは認知機能低下に伴う糖尿病治療の悪化を防ぐことができるのではないかと考えた。

そこで、今回は2型糖尿病における嗅覚障害

と認知機能の関係を調べることを目的とした研究を行うこととした。具体的には高齢2型糖尿病を認知機能低下群と認知機能正常群にわけ、両群での嗅覚を比較することにより嗅覚の低下が認知機能の低下と関連しているかどうかを検討する。

更にベースラインにおいて認知機能障害を呈していない症例に対して、認知機能低下の発症を主要エンドポイントとして嗅覚低下が認知機能障害に先立っているかどうかを5年間前向きに検討する。

(1) J Behav Med 2011 Apr 19 The relationship between cognitive impairment and diabetes self-management in a population-based community sample of older adults with Type 2 diabetes

2) Journal of Experimental Psychology, 100:2, 221-227 1973 Long-term memory of odors with and without verbal descriptions

【目的】高齢2型糖尿病において嗅覚の低下と認知機能障害が関連しているかどうかを横断的に検討する。更に認知機能障害を呈していない症例に対し嗅覚低下が認知機能障害に先行しているかどうかを5年間前向きに検討すること

#### 【方法】

目標とする被験者数；250例

試験期間；平成24年10月～平成29年10月

#### 【試験デザインの設定根拠】

65歳以上の高齢2型糖尿病患者の5年間の追跡調査では、約40%の人に認知機能の悪化が認められる。更に、5年間の前向き研究において、ベースラインで嗅覚低下のある人は、嗅覚正常の人に比べて認知機能障害の発症リスクが約1.5倍であることが分かっている。以上の背景を踏まえて  $\alpha = 0.05$  で  $\text{power} = 0.80$  とし、5年間に嗅覚低下群の50%で認知機能低下がおこり、嗅覚非低下群の30%で認知機能低下がおこると仮定して2検定より症例数設定すると、各群103例で合計206例となる。全体での脱落の割合を約20%と仮定すると症例の必要例は250例となる。したがって、全体として250例のエントリーを行うこととする。

対象の選択基準；同意取得時 65歳以上の2型糖尿病患者 性別不問

連続サンプリング

MMSE；17点以上の患者

対象の除外基準

1. 抗GAD抗体が確認されている患者
2. 精神疾患と診断されている患者
3. アルコール依存の患者
4. 甲状腺機能低下症の患者
5. 副鼻腔炎、アレルギー性鼻炎、鼻ポリープ、鼻中隔湾曲症など嗅覚障害を呈する疾患の患者
6. 感冒症状のある患者
7. 頭部外傷の既往のある患者

8. 重篤な肝障害 腎障害を呈している患者

9. 2週間以内に感染症を罹病した患者

10. てんかんの既往のある患者

11. 経口ステロイド薬投与中の患者

12 その他医師が不適当と認めた患者

#### 評価項目

認知機能検査 MMSE MMSE 27点以下を認知機能障害と定義する(1)

嗅覚検査 open essence 7点以下(12点満点)を嗅覚低下と定義する(2) 嗅覚検査の結果をブラインドした状態で、静かな部屋で行う

検査の1時間以内はお水以外の飲食を禁止する

採血 血算(WBC RBC Hb Ht Plt)

生化学(血糖値、HbA1c インスリン CPR)

尿中 Alb/尿 cre FT3 FT4 TSH 高感度CRP、IL-6 Cu セルロプラスミン Zn レプチン シスタチンC 葉酸 ビタミンB12) など、 $Cu^{2+} = Cu - 0.0472 \times \text{セルロプラスミン} \times 10$  で計算する

身体測定 身長 体重 BMI 血圧

3大合併症(網膜症 腎症 神経障害)

うつ状態の評価 BDI

アンケート

3年後 5年後に再評価を行う

1) Endocrine Journal 2011, 58(2), 109-115

2) Ann Otol Rhinol Laryngol. 2012 Jun; 121(6): 413-418

#### 【結果】

(open essence) 及び認知機能検査(MMSE)を施行。対象者をMMSEの点数により認知症群、軽度認知機能障害群(MCI群)、認知機能正常群(NC群)に分け、3群間における臨床背景因子を比較検討。更にMMSEの点数と臨床背景因子との関連性を単相関解析、重回帰解析にて検討。嗅覚の点数はNC群、MCI群、認知症群の3群間で有意な差を認めた。年齢と尿酸は、認知症群で他の群より有意に高値だった。単変量解析の結果、嗅覚、拡張期血圧、教育歴、葉酸、T-cho、LDLは認知機能と有意な正の相関を示し、年齢、HbA1c、AST、アディポネクチン、尿アルブミン排泄量は認知機能と有意な負の相関を示した。更に多変量解析の結果、教育歴、HbA1c、アディポネクチンに加えて嗅覚が高齢2型糖尿病の認知機能と相関する独立因子であった。(R<sup>2</sup> = 0.478, P < 0.01) 以上より、高齢2型糖尿病において、嗅覚と認知機能は関連することが分かった。今後は前向き研究で、嗅覚低下が将来の認知機能障害の発症予測となるか検討予定である。予測因子を明らかにできれば、認知症発症に伴う医療費の削減という観点からも高齢者社会にとって有益である

5. 主な発表論文等

[学会発表](計3件)

第56回日本糖尿病学会発表 三家春菜、大村千恵、綿田裕孝、三田智也

第57回日本糖尿病学会発表

三家春菜、大村千恵、綿田裕孝、三田智也  
第74回アメリカ糖尿病学会にて発表予定  
三家春菜、大村千恵、綿田裕孝、三田智也  
6. 研究組織

(1) 研究代表者

大村千恵(OHOMURA Chie)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号: 30459135

(2) 研究分担者

清水友章(SHIMIZU Tomoaki)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号: 30384077