

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 23 日現在

機関番号：83903

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2013

課題番号：22590654

研究課題名(和文)高齢者糖尿病へのチアゾリジン、インクレチンの認知症発症抑制効果に関する縦断研究

研究課題名(英文)Effects of diabetic clinical manifestation and treatment (thiazolidine and DPP-IV inhibitors) on the cognitive decline in diabetic elderly.

研究代表者

櫻井 孝(SAKURAI, TAKASHI)

独立行政法人国立長寿医療研究センター・もの忘れ外来・部長

研究者番号：50335444

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円、(間接経費) 1,050,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病ではアルツハイマー型認知症(AD)が多く、血管障害、高インスリン血症、血糖異常が関連する。高齢者では特に低血糖が重要で、DPP4阻害薬は単剤で使用する限り低血糖リスクが低い。本研究では、高齢2型糖尿病でDPP4阻害薬の脳機能への作用を検討する、糖尿病にADを合併した例の病態を解析する。軽度認知障害を有する高齢者糖尿病36例で、脳機能の変化を前向き観察したが、DPP4阻害薬群で有意な変化はなかった。ADを合併した糖尿病で、血糖不良群は血管合併症、インスリン抵抗性、行動心理症状(過食)、ビタミンD低下が多く、血糖良好群ではアポタンパクE4、脳血流シンチのADパターンが少なかった。

研究成果の概要(英文)：Diabetes increases the risk of Alzheimer disease (AD). Cerebral vascular disease, hyperglycemia, and hypoglycemia as well as insulin resistances are involved. Particularly, impact of hypoglycemia may be crucial for AD in diabetic elderly. The aims of this study are 1) to clarify the effect of DPP4 inhibitors on cognitive function in elderly diabetes with MCI, and 2) to investigate the pathophysiology of the diabetic elderly with AD. Prospective study composed of 36 diabetic elderly with MCI did not reveal an apparent effect of DPP4 inhibitors on the cognitive decline. Diabetic elderly with AD exhibited a variety of clinical nature. Patients with HbA1c >7.0% showed increased vascular complications, insulin resistance, BPSD (overeating) and lower vitamin D, while patients with HbA1c <7% had lower incidence of Apoprotein E4 carrier and AD pattern in the SPECT. Results suggested there are differential subtypes of AD in diabetes mellitus.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内科学一般

キーワード：高齢者糖尿病 認知症 インクレチン関連薬 低血糖

1. 研究開始当初の背景

糖尿病は認知症の危険因子である。糖尿病に認知症の合併が多い機序として、脳血管障害、高インスリン血症、高血糖、低血糖、血糖変動、脂質異常の関与が考えられている。高齢者では特に低血糖への配慮が重要である。糖尿病治療薬の中でも、インクレチン関連薬/GLP-1 受容体作動薬は単剤で使用するかぎり、低血糖リスクが低く、認知症を合併した例には、もっとも適した薬剤と考えられる。これまで DPP4 阻害薬が高齢者糖尿病の認知機能を守ることができるかについて、エビデンスはない。

また糖尿病に認知症が合併すると治療は難渋する。糖尿病にアルツハイマー型認知症 (AD) を合併すると、食事・運動療法を遵守することは困難で、血糖管理は悪化する。血糖が悪化すると認知機能は低下し、さらに認知症の行動心理症状が、管理を難しくする。近年、高齢者糖尿病で AD とされる患者の病態は均一ではない可能性が指摘されている。しかしその臨床症状、病態の差異については不明な点が多く残っている。

2. 研究の目的

軽度認知機能障害 (MCI) を有する高齢 2 型糖尿病で、DPP4 阻害薬の脳機能への作用を検討する

認知症の病態、生活機能障害、認知障害、抑うつ、行動・心理症状 (BPSD)、介護者負担感、血液検査所見、糖尿病性合併症、治療法の特徴を調べ、療養上の問題点を明らかにすることである。

3. 研究の方法

MCI と診断された 70 歳-85 歳の高齢者の 2 型糖尿病 (HbA1c 6.4~8.4%) 36 名を登録し、DPP4 阻害薬使用群と非使用群に分けた。脳機能の変化 (MMSE) を 6 カ月前向きに観察した。

対象は、91 名の糖尿病 AD 群と 161 名の非糖尿病 AD 群。HbA1c により血糖管理良好群 (HbA1c<7%)、不良群 (HbA1c>7%) に分類した。ADL (基本的 ADL・手段的 ADL)、うつ傾向、BPSD、糖尿病性血管症、血糖他の基本臨床データ、神経心理検査、頭部 MRI、脳血流 SPECT を計測した。

4. 研究成果

DPP4 阻害薬使用群と非使用群において、脳機能の変化を比較したが、両群に有意な差を認めなかった。本研究では研究対象者を新規に登録することから始めたため、当初予定していた登録数には至らなかった。このため引き続き対

象を増やして、前向き観察を継続している。しかし研究者らの以前の研究で、インスリン抵抗性改善薬 (ピオグリタゾン) の効果を調べたものでは (N=20)、少なくとも数例において顕著な認知能力の改善を観察することができた。このような現象は、これまでの DPP4 阻害薬での観察では見いだせなかった。DPP4 阻害薬の薬物動態として、中枢神経系への移行が非常に少ないことを合わせ考えると、DPP4 阻害薬単独では、認知機能維持への効果は限定的である可能性が示唆された。

本研究で DPP4 阻害薬の脳保護作用を検証したもう一つの理由として、同薬が低血糖を避け、血糖の変動が抑制することで、認知機能の維持を図る可能性を期待したためである。このため現在継続している観察試験では、低血糖の実態調査を同時に行っている。これまで重症低血糖が認知症の危険因子であることは示されているが、軽度の低血糖、高齢者の無自覚低血糖が、認知機能に作用するかについては不明である。この問題を解決するため、特に夜間低血糖の有無について検証を行っている。

本研究を継続し得られる結果により、高齢者糖尿病の脳機能を守る治療ガイドライン策定に寄与できることを期待したい。

血糖管理不良群では、タンパク尿の頻度が高かった。3 群間で手段的 ADL には差がなかったが、HbA1c>7% 群では基本的 ADL が低下していた。HbA1c>7% 群では、高分子アディポネクチンと 25(OH) ビタミン D が有意に低値であった。アポタンパク E4 の頻度は、血糖良好群では 39.4% であり低い傾向であった。神経心理検査の成績は 3 群間で差がなかったが、DBD 総点は血糖不良群で増加しており、アパシー、昼寝、言いがかり、不適切な服装、ためこみ、過食、尿失禁が多かった。皮質下血管病変と脳萎縮には、3 群間に有意な変化を認めなかったが、血糖管理良好群では脳血流シンチでの AD パターン (頭頂側頭連合野、後部帯状回~楔前部の低下) の頻度が低かった。

薬物療法では、血糖管理良好群で DPP4 阻害薬 16%、チアゾリジン 20%。不良群では DPP4 阻害薬 20%、チアゾリジン 7% であり、チアゾリジンの使用頻度が低下していた。以上をまとめると、高齢者糖尿病で AD と診断される患者のなかでも、血糖管理不良群では、血管合併症の頻度が高く、ADL が低下し、インスリン抵抗性の亢進、ビタミン D の低下が観察された。また血糖管理不良群では行動心理症状が多く、糖尿病に合併した AD の治療困難を示す結果であった。一方、血糖良好群ではアポタンパク E4 の頻度が低く、脳血流シンチでの AD パターンが少なかった。つまり血糖管理良好群と不良群では、認知症の症状、病態が異なる可能性が示された。糖尿病に AD を合併した例での

治療の困難は、単に治療へのアドヒランスが原因ではなく、認知症の背景疾患、また症状・症候の違いが関連すると考えられた。本研究により、高齢者糖尿病に併発するADは均一の集団ではないことが示された。今後はアミロイドイメージング等を利用した、脳内病理の特性から、高齢者糖尿病を再分類して治療目標を考えることが重要であろう。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 5 件)

Kamiya M, Sakurai T, Ogama N, Maki Y, Toba K.

Factors associated with increased caregivers' burden in several cognitive stages of Alzheimer disease. Geriatr Gerontol Int. 14:45-55:2014

Sakurai T, Kawashima S, Satake S, Miura H, Tokuda H, Toba K.

Differential subtypes of diabetic elderly diagnosed with Alzheimer's disease. Geriatr Gerontol Int. 14,62-70,2014

Ogama N, Sakurai T, Shimizu A, Toba K. Regional white matter lesions predict falls in patients with amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. J Am Med Dir Assoc. 15:36-41, 2014

Kawai Y, Miura R, Tujimoto M, Sakurai T, Yamaoka A, Takeda A, Arahata Y, Washimi Y, Kachi T, Toba K.

Neuropsychological differentiation of Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies in a memory clinic. Psychogeriatrics 13: 157-163, 2013

Umegaki H, Iimiro S, Shinozaki T, Araki A, Sakurai T, Iijima K, Ohashi Y, Ito H. Risk factors associated with cognitive decline in the elderly with type 2 diabetes:Pooled logistic analysis of a 6-year observation in the Japanese elderly diabetes intervention trial (J-EDIT). Geriatr Gerontol Int. 12: 110-116, 2012

[学会発表](計 5 件)

櫻井 孝: 認知症の抑制を目指した糖尿病治療

第 48 回糖尿病学の進歩:2014 年 3 月 7 日 ~ 8 日:札幌

櫻井 孝:
糖尿病治療で認知症を予防する:ASIAN AGING SUMMIT 2013:2013年11月12日~14日:東京

櫻井 孝、鳥羽研二
老年症候群からみた脳小血管病 第32回日本認知症学会シンポジウム(2013年11月8日~10日: 松本)

櫻井 孝:
認知症を合併した糖尿病診療の問題点:第56回日本糖尿病学会年次学術集会総会シンポジウム:2013年5月16日~18日:熊本

櫻井 孝
内科医への認知症診療アドバイス:第110回日本内科学会総会:2013年4月12日~14日:東京

[図書](計 2 件)

櫻井 孝
認知症でお困りですか?:南山堂 :221-225:2013

櫻井 孝
高齢期における生活習慣病:長寿科学振興財団:177-190:2013

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

櫻井 孝 (SAKURAI TAKASHI)
独立行政法人国立長寿医療研究センター・
もの忘れ外来・部長
研究者番号：50335444

(2)研究分担者

徳田治彦 (TOKUDA HARUHIKO)
独立行政法人国立長寿医療研究センター・
臨床検査部・部長
研究者番号：10397325

研究分担者

細井孝之 (HOSOI TAKAYUKI)
独立行政法人国立長寿医療研究センター・
臨床研究推進部・部長
研究者番号：40240709
削除：平成 25 年 11 月 8 日