

II-2

特集 認知症予防を考慮した糖尿病の治療

II. 治療

多因子介入による認知症
予防：社会サポートも含めて杉本大貴¹⁾，櫻井 孝²⁾

1) 国立長寿医療研究センター 予防科学研究部 研究員

2) 国立長寿医療研究センター 研究所 研究所長

糖尿病は認知症の発症リスクを約2倍に高める。糖尿病に認知症が合併すると、服薬や食事・運動療法のアドヒアランスが低下し治療が困難となるため、認知症の予防は重要な課題である。認知症予防のための糖尿病の管理としては、高齢者の個々の状態に合わせた柔軟な血糖コントロール目標の設定と、低血糖への配慮、血糖変動を抑制した血糖コントロールが必要である。また、糖尿病治療の基本である運動療法や食事療法に加えて、人との交流などの社会的活動を積極的に行うことで認知症を予防できる可能性が示されている。さらに、近年では、これらの因子に同時に対策を行う多因子介入に期待が集まっている。本稿では、糖尿病における認知症予防のエビデンスに加えて、我が国で2019年度より開始された、「高齢者2型糖尿病における認知症予防のための多因子介入(J-MIND-Diabetes)」の概要と進展について紹介する。

はじめに

糖尿病は認知症のリスクであり、糖尿病に認知症が合併すると服薬や食事・運動療法のアドヒアランスが低下し治療が困難となるため、認知症を予防することは重要である。糖尿病の管理においては、高齢者の個々の状態に合わせた柔軟な血糖コントロール目標の設定と、低血糖への配慮、血糖変動を抑制した血糖コントロールが必要である。糖尿病治療の基本は、運動療法と食事療法であり、糖尿病の認知症予防においても有効であることが期待されている。さらに、糖尿病の認知症予防においては、社会的活動も重要な要素である。糖尿病患者の社会的活動への参加率は低く、社会的活動の少なさや、社会的ネットワークが乏しいこと、孤独感などは認知症発症リスクとな

る。しかし、これらの因子に対して個別に介入を行っても認知機能低下・認知症の抑制効果は限られており、複数の因子に同時に介入する多因子介入が世界で注目されている。本稿では、糖尿病における認知症予防のエビデンスに加えて、我が国で2019年度より開始された、「高齢者2型糖尿病における認知症予防のための多因子介入(J-MIND-Diabetes)」の概要と進展について報告したい。

血糖コントロールによる認知症予防

現在、厳格な血糖コントロールによって、認知機能低下や認知症発症を抑制できるとする結論には至っていない¹⁾。平均62.5歳の高齢者2,977例を対象としたACCORD-MIND研究では、HbA1c 6.0%未満を目標

とした強化療法群とHbA1c 7.0~7.9%を目標とした通常治療群に分け、40ヵ月後の認知機能低下と脳容積の変化を比較した。結果として、強化療法群では、通常治療群と比較して脳萎縮の進行抑制が認められたが、認知機能低下には有意な差は認められなかった²⁾。また、ACCORD-MIND研究を含む5報のランダム化比較試験のメタ解析においても、厳格な血糖コントロールによって認知機能低下を抑制することはできなかったことが報告されている³⁾。さらに近年、高齢者糖尿病では、厳格な血糖コントロールは必ずしも生命予後の改善や虚血性心疾患などの大血管症の発症抑制にはつながらず、かえって死亡のリスクを増大させることが明らかになっている。合併症予防の観点から、高血糖はできるだけ是正されるべきであるが、同時に低血糖への格別の配慮を必要とし、『高齢者糖尿病診療ガイドライン2017』に示されるように、高齢者の個別の状態に合わせた柔軟な血糖コントロール目標の設定が重要である。

加えて、糖尿病における認知症を予防するためには、血糖変動を考慮した介入の重要性が指摘されている。60歳以上の高齢者糖尿病1万6,706例を対象としたTaiwan Diabetes Cohort Studyでは、血糖変動とアルツハイマー型認知症発症の関連性を中央値8.88年の追跡調査で検討した⁴⁾。血糖変動は、ベースラインから1日目までの外来受診時の空腹時血糖とHbA1c値の変動係数(coefficient of variation; CV)を算出し評価している。結果として、1万6,706例のうち831例がアルツハイマー型認知症を発症しており、変動係数で対象者を3分位に分けたところ、空腹時血糖、HbA1c値のいずれも、変動の小さい群と比較して最も変動の大きい群で認知症の発症リスクが高かった(空腹時血糖: HR=1.27 [95% CI: 1.06-1.52], HbA1c: HR=1.32 [95% CI: 1.11-1.58])⁴⁾。また、我が国の久山町研究では、60歳以上の1,017例の高齢者を対象として、糖負荷試験の成績と認知症発症の関連性について約10.9年の追跡調査で検討しており、空腹時血糖ではなく、負荷後2時間の血糖が高いと、アルツハイマー型

認知症や血管性認知症のリスクが高いことを報告している⁵⁾。さらに久山町研究では、糖尿病と脳萎縮との関連を調べ、糖尿病の罹病期間が長いことや、空腹時血糖ではなく糖負荷試験の負荷後2時間の血糖値が高いと、側頭葉や島、尾状核などの深部灰白質の萎縮が強いことも明らかになっている⁶⁾。

以上より、糖尿病に合併する認知症を予防するためには、高齢者の個々の状態に合わせた柔軟な血糖コントロール目標の設定に加えて、低血糖への配慮、血糖変動を抑制した血糖コントロールが必要であると考えられる。

運動療法による認知症予防

低身体活動は、糖尿病の主要な危険因子の1つであり、定期的な身体活動やウォーキングなどの運動は、糖尿病の予防や代謝異常の是正に有効であることが知られている。運動療法は認知症予防においても期待されており、高齢者糖尿病を対象とした運動介入によるランダム化比較試験が行われている。Bakerらは、糖負荷試験において耐糖能異常(≥ 140 mg/dl)または糖尿病(≥ 200 mg/dl)と判定された高齢者28人を対象として、1回45~60分/週4回有酸素運動を行う介入群(19人)とストレッチを行う対照群(9人)に分け、6ヵ月後の認知機能の改善効果を検証した。結果として、介入群は対照群と比較して、トレイルメイキングテストやtask switching(課題切り替え)、ストループ検査の干渉課題などの遂行機能の改善が認められた⁷⁾。Espelandらは、糖尿病の有無によって運動介入の認知機能への効果に差があるかどうかを、The Lifestyle Interventions and Independence for Elders (LIFE)試験の結果を解析し検討している⁸⁾。LIFE試験は、70~89歳の高齢者1,635例を対象に、24ヵ月にわたる適度な運動介入(ウォーキングや筋力トレーニング、バランストレーニング、柔軟体操)を行う介入群と、健康教