

演題：主治医意見書記載時に実施したMMSEで評価した 当院糖尿病症例の実態

所属：福元医院

氏名：福元 良英 先生

第80回全国臨床糖尿病医会学術集会 日時：2025年9月7日(日) 会場：第一ホテル両国5F 北斎

Xue等のレビューによると144の前向き研究のメタ解析により、糖尿病患者は非糖尿病患者に比し、アルツハイマー病は約1.5倍、脳血管性認知症は約2倍発症しやすく、またMCIにも約1.5倍なりやすく、MCIから認知症への移行も約2倍おこりやすい。認知機能の領域としては記憶・遂行能力・情報処理能力・注意力などの低下が約2倍起こりやすいことが報告されている。

日常診療では「糖尿病診療ガイドライン」の認知症診療のポイント欄を参考にしつつ、地域包括支援システムの利用を視野にいれて診療を行っている。

認知機能の評価はMMSEを用いている。MMSEはHDS-Rに比し高次脳機能障害(失語・失認)に関して評価可能である。しかし視力低下・書読不可能者には実施できない。

今回、最近1年間に主治医意見書を記載した外来患者112例について検討した。

DM群84例、非DM28例、年齢はDM群82.9歳、非DM群86.1歳と有意に非DM群が高齢。MMSEはDM群22.7点、非DM群23.7点。推定糖尿病罹病期間は 22.3 ± 11.0 年。年齢とMMSEには有意の相関は認めないが近似曲線で非DM群では負の傾きが顕著であるがDM群ではこの傾向は認めなかった。

年代別に両群のMMSEを比較すると両群とも年代間でMMSEに有意差はなく、両群の各年代間にも有意差は認めない。有意差はないが非DM群に比しDM群では記銘・計算(前頭前野)は高値、短期記憶(海馬)は低値であった。

主治医意見書で認知症高齢者日常生活自立度の演者の判定結果ではDM群ではⅡ・Ⅲ度が60%、非DM群で45%でありDM群で自立度が低い傾向にあった。

MMSEと自立度との関係では正常とⅠ度には有意差はなし。Ⅰ度とⅡ度・Ⅱ度とⅢ度には有意差があった。日常生活で見守りを要するようになるのはMMSE20点程度、介護を要するようになるのはMMSE15点程度との印象を持った。

HbA1cとMMSE、罹病期間とMMSEの相関を検討したがともに有意の相関は認めなかった。

抗糖尿病薬が認知機能に及ぼす影響について検討した報告が散見される。そこで処方薬別(重複処方あり)のMMSEを検討した。糖尿病薬処方の有無では有意差は認

めなかったが、GLP-1RAあり群ではなし群に比しMMSEが高値の傾向があった。

文献的検索によると、抗糖尿病薬の認知症リスクに及ぼすインパクトをBayesian network meta-analysisで検討した論文ではインスリン分泌非刺激薬で認知症発症リスクは抑制された。デンマークからの報告で認知症11,619人と非認知症46,476人を比較した縦断研究でのnested case-control studyではBGIは6%、DPP-4iは20%認知症発症リスクを低下させたのに対してSGLT-2iは42%、GLP-1RAは42%リスクを低減させた。

また認知症・アルツハイマー型認知症・パーキンソン病の発症に及ぼす影響をPropensity score matchingを用いた研究でSGLT-2阻害薬がDPP-4阻害薬に比し有意に発症を抑制したことが報告されている。

SGLT-2阻害薬・GLP-1受容体作動薬が認知機能に及ぼすメカニズムは諸説あるが脳内にはSGLT-1・SGLT-2受容体が存在し、海馬にはGLP-1受容体が存在することが報告されている。またリラグリチドはHGMB1やIRS-1のリン酸化を抑制することにより認知症発症を抑制するとの報告がある。

抗認知症薬の使い分けは川畑信也先生の抗認知症薬使い分けのチャートに従っている。

多数例には処方していないがコリンエステラーゼ阻害薬は8例、メマンチン塩酸塩は6例に処方している。6例のうち4例が糖尿病症例であった。

診察時、付き添いのご家族に問いかけるキーワードは「困りごとはありませんか?」である。この質問で中核症状や周辺症状の存在を聞き出せる。(この質問は患者さんが診察室退出後に行う)。

中核症状を認めたら認知症専門医へ紹介、周辺症状が出現したら施設入所を考慮している。

第80回全臨糖 2025年9月7日
全員討論 糖尿病患者における認知症診療について

主治医意見書記載時に実施したMMSE で評価した当院糖尿病症例の実態

鹿児島県 指宿市
福元 医院
福元 良英

Q-19-4, 高齢者の高血糖、低血糖は認知機能低下・認知症やADLの低下、うつ病のリスクファクターか？

ポイント

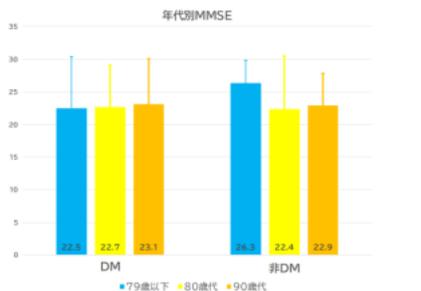
- * 高齢者の高血糖や重症低血糖は認知機能低下または認知症発症のリスクファクターとなる。
 - * 高齢者糖尿病の高血糖はADLの低下、サルコペニア、転倒、うつの発症のリスクファクターとなり、低血糖は転倒・骨折のリスクを上昇させる。
 - * 血糖を下げることで認知症、ADL低下を予防できるとする明確なエビデンスは少なく、その予防を目的として厳格な血糖コントロールは行わない。
- (糖尿病診療ガイドライン2024, 425)

* 地域包括支援システムも視野にいれて

患者背景

	DM	非DM	P値
症例数	84	28	
年齢	82.9±6.5	86.1±8.6	0.038
BMI	22.9±4.4	22.8±3.4	N-S
MMSE	22.7±6.9	23.5±6.0	N-S

Two Sample t-test
22.3±11年



両群とも年代別には有意差なし(one-way ANOVA)
各年代で両群間に有意差なし(Two Sample t-test)

Diabetes mellitus and risks of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of 144 prospective studies

Abstract
Background: Uncertainties persist about the associations of diabetes with risk of cognitive impairment and dementia. We aimed to illuminate these associations from various aspects.
Methods: We identified relevant prospective studies by searching PubMed up to Jun 2019. Summary relative risks (RR) were estimated using random-effects models. Credibility of each meta-analysis was assessed. Meta-regression and subgroup analyses were conducted.
Results: Of 28,082 identified literatures, 144 were eligible for inclusion in the systematic review, among which 122 were included in the meta-analysis. Diabetes conferred a 1.25-to1.91-fold excess risk for cognitive disorders (cognitive impairment and dementia). Subjects with prediabetes also had higher risk for dementia. As for diabetes-related biochemical indicators, fasting plasma glucose (FPG) was non-linearly related to cognitive disorders; the elevated levels of 2-h postload glucose (2h-PG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), low and high levels of fasting plasma insulin (FPI) were associated with an increased risk of dementia. Encouragingly, the use of pioglitazone exhibited a 47% reduced risk of dementia in diabetic population.
Conclusions: Diabetes, even prediabetes and changes of diabetes-related biochemical indicators, predicted increased incidence of cognitive impairment and dementia. The protective effects of pioglitazone warrant further investigation in randomized trials.

144の前向き研究のメタ解析により、糖尿病患者は非糖尿病患者に比し、アルツハイマー病は約1.5倍、脳血管性認知症は約2倍発症し易く、またMCIにも約1.5倍なりやすく、MCIから認知症への移行も約2倍おこりやすい。
認知機能の領域としては記憶・遂行能力・情報処理能力・注意力などの低下が約2倍おこりやすい。

Mei Xue et al. Ageing Res Rev. 2019 Nov;55:100944.

「目を閉じてください」

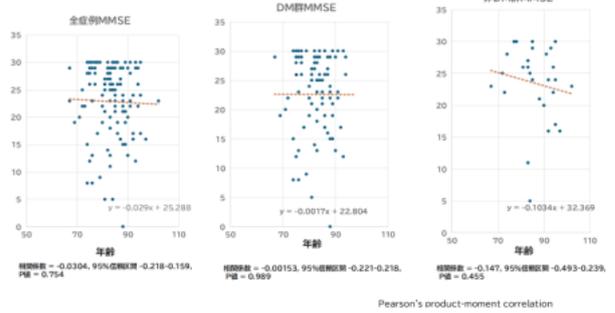
「この図形を記憶し、そのまゝ書き写してください」

- ・27~30点:正常値
- ・22~26点:軽度認知障害の疑い
- ・21点以下:認知症の疑い

HDS-Rの追加項目より以下の能力についての評価が加わる。
紙に書いてある指示に従い指示通りの動作を行う:
感覚性言語能力、失語、肢節運動失行など
筆記用具を使い紙に文章を書いてもらう:
運動性言語能力、失書、軽失行など
図形の模写・構成失行、失認など

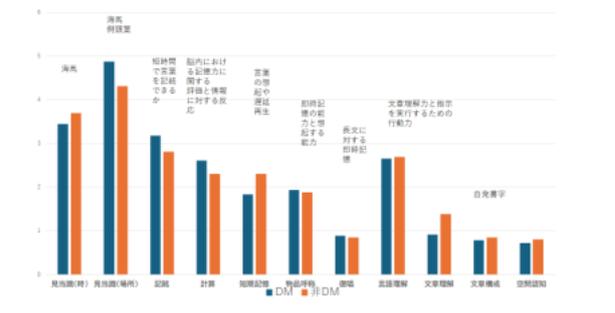
これによって、HDS-Rよりも高次脳機能障害(失語・失認)に関して評価する事ができる。視力低下・麻痺等で書き・書け不可能者には実施できない。

年齢とMMSEの関係

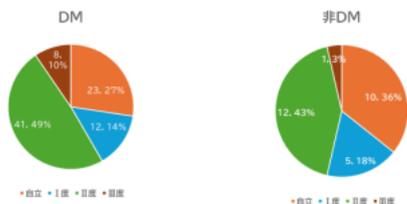


Pearson's product-moment correlation

MMSE評価項目別



認知症高齢者の日常生活自立度(演者判断による)



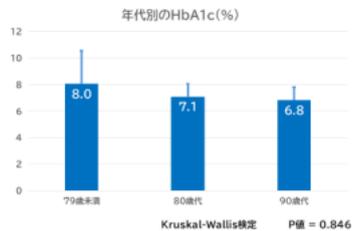
ランク	判断基準
I	何らかの認知症を有するが、日常生活は家庭内及び社会的には自立している。
II	日常生活に支障を来たすような症状・行動や意思疎通の困難さが多少見られる。注意が注意してれば自立できる。
III	日常生活に支障を来たすような症状・行動や意思疎通の困難さが見られ、介護を必要とする。
IV	日常生活に支障を来たすような症状・行動や意思疎通の困難さが顕著に見られ、常に介護を必要とする。
V	重しい精神症状や躁動行動あるいは重篤な身体疾患が見られ、専門治療を必要とする。

HbA1c and MMSE

相関係数 = -0.095, 95%信頼区間 -0.308-0.127, P値 = 0.402

罹病期間and MMSE

相関係数 = -0.121, 95%信頼区間 -0.333-0.103, P値 = 0.289

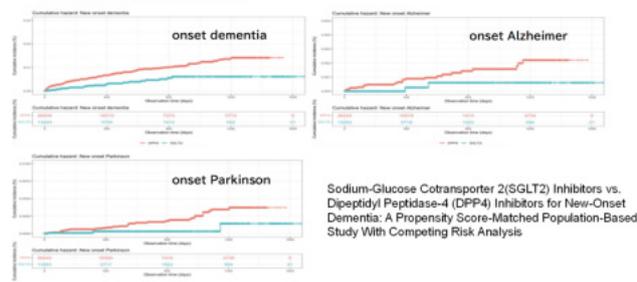


Impact of antidiabetic agents on dementia risk: A Bayesian network meta-analysis

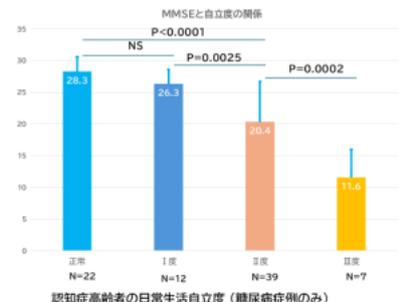
Non-use of antidiabetic agents	Metformin	Sulfonylurea	Thiazolidinedione	DPP-4 inhibitor	Gliadinase inhibitor	Benzic acid derivatives	Insulin
Non-use of antidiabetic agents	1.20 (1.20, 1.20)	1.20 (1.20, 1.20)	1.40 (1.33, 1.48)	1.56 (1.42, 1.71)	0.94 (0.71, 1.25)	0.93 (0.96, 1.20)	0.65 (0.41, 1.00)
Metformin	0.75 (0.63, 0.86)	1.40	1.40	2.70	0.70 (0.50, 0.94)	0.69 (0.48, 0.95)	0.48 (0.30, 0.77)
Sulfonylurea	0.85 (0.73, 0.98)	1.10 (1.00, 1.20)	1.20 (0.93, 1.60)	1.90 (1.20, 2.20)	0.80 (0.58, 1.10)	0.79 (0.56, 1.10)	0.55 (0.34, 0.88)
Thiazolidinedione	0.70 (0.55, 0.89)	0.94 (0.73, 1.20)	0.82 (0.64, 1.06)	1.30 (0.88, 1.90)	0.65 (0.48, 0.89)	0.65 (0.47, 0.89)	0.45 (0.28, 0.72)
DPP-4 inhibitor	0.54 (0.38, 0.74)	0.72 (0.52, 1.00)	0.63 (0.46, 0.86)	0.77 (0.50, 1.10)	0.59 (0.32, 0.76)	0.50 (0.31, 0.76)	0.35 (0.20, 0.59)
Gliadinase inhibitor	1.10 (0.82, 1.40)	1.40 (1.10, 1.80)	1.50 (1.10, 2.10)	2.00 (1.30, 3.10)	0.59 (0.37, 0.86)	0.59 (0.37, 0.86)	0.70 (0.42, 1.20)
Benzic acid derivatives	1.10 (0.81, 1.50)	1.40 (1.10, 1.80)	1.50 (1.10, 2.10)	2.00 (1.30, 3.10)	1.00 (0.68, 1.50)	1.00 (0.68, 1.50)	0.70 (0.42, 1.20)
Insulin	1.50 (0.98, 2.40)	2.10 (1.30, 3.30)	2.20 (1.40, 3.50)	2.90 (1.70, 5.10)	1.40 (0.87, 2.40)	1.40 (0.84, 2.40)	-

Jian-Bo Zhou et al Metabolism Clinical and Experimental 109 (2020) 154265

FIGURE 2 | Cumulative incidence curves for new-onset cognitive dysfunctions stratified by the drug use of SGLT2i and DPP4i after propensity score matching (1:2).



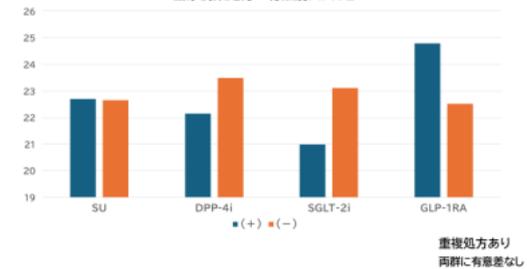
Jonathan V. et al frontiers in Cardiovascular Medicine ORIGINAL RESEARCH published: 21 October 2021 doi: 10.3389/fcvm.2021.747620



認知症高齢者の日常生活自立度(糖尿病事例のみ)

One-way ANOVA Pairwise comparisons using t tests with pooled SD P value adjustment method: bonferroni

糖尿病薬処方の有無別MMSE



重複処方あり 両群に有意差なし

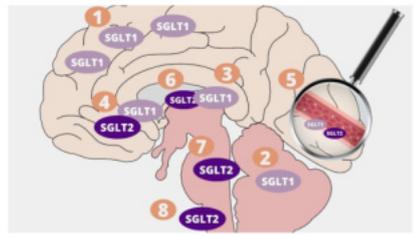
Antidiabetic medication and risk of dementia in patients with type 2 diabetes: a nested case-control study

Abstract
Objective: Diabetes is a risk factor for dementia, but whether antidiabetic medication decreases the risk is unclear. We examined the association between antidiabetic medication and dementia.
Design: We performed a nested case-control study within a cohort of all 176 250 patients registered with type 2 diabetes in the Danish National Diabetes Register between 1995 and 2012. This population was followed for dementia diagnosis or anti-dementia medication use until May 2018. Using risk-set sampling, each dementia case (n = 11 619) was matched on follow-up time and calendar year of dementia with four controls randomly selected among cohort members without dementia (n = 46 476). Ever use and mean daily defined dose of antidiabetic medication was categorized in types (insulin, metformin, sulfonylurea and glinides combined, glitazone, dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) inhibitors, glucagon-like peptide 1 (GLP1) analogs, sodium-glucose transport protein 2 (SGLT2) inhibitors and acarbose).
Methods: Conditional logistic regression models were fitted to calculate odds ratios (ORs) for dementia associated with antidiabetic medication use, adjusting for potential confounders.
Results: Use of metformin, DPP4 inhibitors, GLP1 analogs, and SGLT2 inhibitors were associated with lower odds of dementia after multiple adjustments (ORs of 0.94 (95% confidence interval (CI): 0.89–0.99), 0.80 (95% CI: 0.74–0.88), 0.58 (95% CI: 0.50–0.67), and 0.58 (95% CI: 0.42–0.81), respectively), with gradual decrease in odds of dementia for each increase in daily defined dose. Analyses of the most frequent treatment regimes did not show any synergistic effects of combined treatment.
Conclusion: Use of metformin, DPP4 inhibitors, GLP1 analogs and SGLT2 inhibitors was associated with lower risk of dementia in patients with diabetes.

デンマークの認知症11,619人と非認知症46,476人を比較した縦断研究におけるnested case-control studyではBGは6%, DPP-4iは20%認知症発症リスクを低下させたのに対してSGLT-2iは42%、GLP-1RAは42%リスクを低減させた。

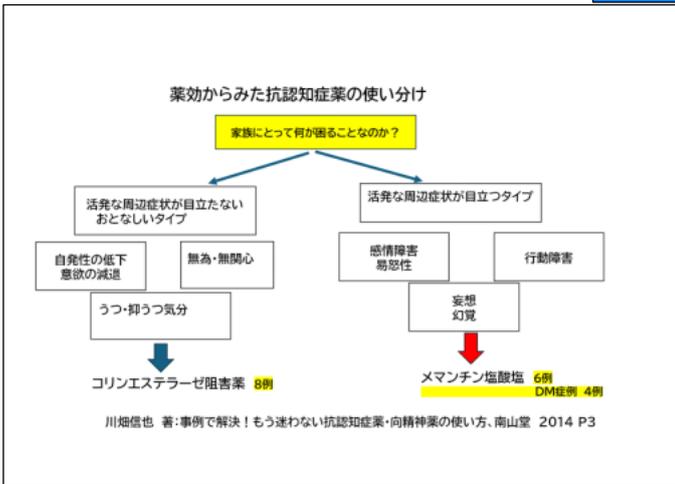
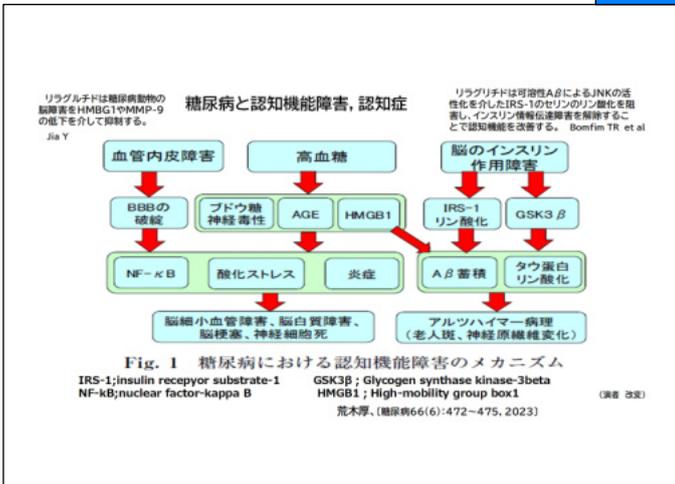
Ida Kim Waer-Ansore et al, Eur J Endocrinol. 2019 Nov;181(5):499-507. doi: 10.1530/EJE-19-0259.

Figure 1. Distribution of SGLT1 and SGLT2 receptors in the Central Nervous System: 1, Pyramidal cells of brain cortex; 2, Purkinje cerebellum cells; 3, Hippocampus pyramidal and granular cells; 4, Hypothalamus; 5, Microvessels; 6, Amygdala; 7, Periaqueductal grey; 8, Dorsomedialmedulla—nucleus of the solitary tract (NTS).



海馬にGLP-1受容体が存在する

Neuroprotective Effect of SGLT2 Inhibitors Agnieszka Pawlos et al, Molecules 2021, 26, 7213. https://doi.org/10.3390/molecules26237213



SGLT-2阻害薬・GLP-1RAの認知機能改善に関する報告例

SGLT-2阻害薬による認知機能改善の機序

2型糖尿病マウスにおいて酸化ストレス減少とBDNF(脳由来神経栄養因子)増加を介して認知機能障害を抑制する。さらに炎症性サイトカインの減少、M2マクロファージの活性化、NLRP3(NOD様受容体とリンドメイン含有タンパク質3)inflammasomeの阻害などの抗炎症作用および抗動脈硬化作用を有する。
 Pavlos A et al. (2021) Neuroprotective Effect of SGLT2 Inhibitors. Molecules 26:7213

GLP-1RAによる認知機能改善の機序

リラグルチドは可溶性AβによるJNKの活性化を介したIRS-1のセリンのリン酸化を阻害し、インスリン情報伝達障害を解除することで認知機能を改善する。
 Bomfim TR et al.(2012) An anti-diabetes agent protects the mouse brain from defective insulin signaling caused by Alzheimer's disease-associated Aβ oligomers. J Clin Invest 122: 1339-1353

リラグルチドは糖尿病動物の脳障害をHMBG1やMMP-9の低下を介して抑制する。
 Jia Y.(2021) Protective roles of liraglutide against brain injury of streptozotocin induced diabetic rats. Pak J Phara Sci 34:2121-21299

BDNF :Brain-derived neurotrophic factor IRS-1;insulin receptor substrate-1
 HMGB1;High-mobility group box1 MMP-9(Metalloproteinase-9)

