

---

---

# 久山町認知症研究： 認知症群と健常群の境界線

Threshold of difference between dementia and non-dementia:  
the Hisayama study.

九州大学大学院 医学研究院 神経病理学分野

佐々木 健介\* 藤見 恒平\*  
野田 和人\* 岩城 徹\*

---

---

## はじめに

久山町は、福岡市に隣接する人口約7,600人(2000年)の町で、住民の年齢構成、職業構成、栄養状態が日本全国の平均とほぼ同じであり、日本国内の現状をそのまま反映していると考えられる<sup>1)</sup>。また、人口の移動が少ないため、長期間の追跡調査が可能である。久山町認知症調査の特徴は、(1) 65才以上の一般住民のほとんど全てを対象としており、病院受診者などを対象とした調査と異なり、偏りが少ない、(2) 剖検率が高いため、認知症診断の精度が高く、臨床病理学的データを用いた解析ができる、(3) 非認知症者の調査データ、剖検データの蓄積があり、対照群との比較ができる、という点で世界的にも希有なデータベースと言える。本稿では、久山町認知症データベースの利点を示す一例として、認知症群と非認知症群の「境界線」を検討する。

## 久山町認知症データベース

九州大学病態機能内科学久山町研究室により、1985年から6~7年ごとに、65才以上の全住民を対象とした認知症調査が行われた。調査内容は、ADL、心理テスト(HDS-R、MMSE)および神経学的所見におよび、2005年の調査では九州大学

精神科も参加して、うつ病の鑑別およびCDRの評価を追加した。地域医療との長年の連携のもと、CTやMRIなどの画像検査も含めた臨床データを蓄積して認知症診断を行なっている。また、住民検診による生活習慣病のデータとリンクして、危険因子解析を行なうことが可能である。脳神経系の病理学的評価を九州大学神経病理が担当し、鑑別に迷う症例は久山町研究室と神経病理が合同でカンファレンスを行ない、病歴、画像情報、病理所見をもとに診断を決定した。データベースには、性別、発症/死亡年齢、臨床経過、合併症、心理テスト推移、画像検査所見などの臨床データの他、脳重量、血管病変、老人斑半定量、神経原線維変化(NFT)定量、レビー小体定量<sup>2)</sup>など病理データが蓄積された。現在までに作成されたデータセットは、1986年から2003年までの認知症連続剖検207例と、1998年から2001年までの非認知症連続剖検68例で、今後も対照としての非認知症群のデータセットの拡充を行なう(図1)。

## 神経原線維変化型老年期認知症(SD-NFT)の境界線

認知症連続剖検207例のうち、8例(3.9%、合併例1例を含む)がSD-NFTと診断され、アルツハイ

---

\* Kensuke Sasaki, Kouhei Fujimi, Kazuhito Noda, Toru Iwaki: Department of Neuropathology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

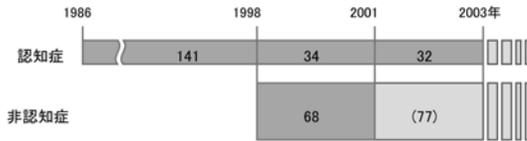


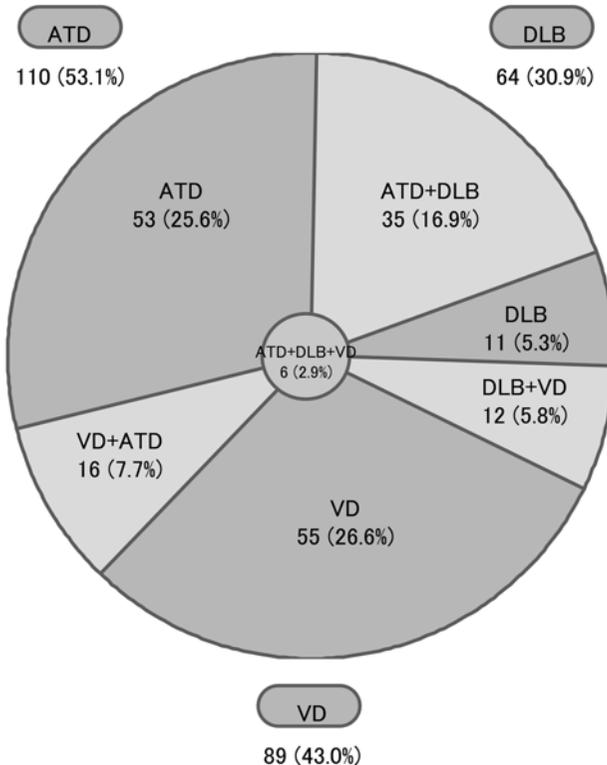
図1 久山町認知症データベース (症例数)  
連続剖検のデータセットは、認知症群で1986年から2003年までの207症例、非認知症群で1998年から2001年までの68例の解析が終了している。1998年から2001年までの認知症非認知症あわせの連続剖検102例も一つのデータセットとして解析できる。現在、2001年から2003年までの非認知症77例についてデータベースの拡充を行っている。

マー型認知症 (ATD)、脳血管性認知症、レビー小体型認知症について4番目に多い病型である (図2)<sup>3)</sup>。多数のNFTが海馬、海馬傍回 (辺縁系) に限局して出現し、老人斑を伴わないことでATDと区別される<sup>4)</sup>。高齢発症、短期記憶障害が主体で、巣症状は示さない。本疾患群を久山町データ

ベースで検討すると、SD-NFT群は非認知症群に対して海馬のNFTが有意に多い (図3A) が、個々の症例でみると、NFTの量に関して両者の間には境界域、いわゆるグレーゾーンが広いことが分かる (図3B)。脳重量の比較では、SD-NFT群は非認知症群に対して有意に減少していた (図4)。SD-NFT群では高血圧の合併例が多く、脳室が拡大している傾向が見られた。以上より、辺縁系のNFT形成と神経細胞脱落が必須であり、これに高血圧性動脈硬化など大脳の全般的機能低下の病態が加わって、認知症を発症した可能性がある。

### アルツハイマー型認知症 (ATD) の境界線

非認知症群の中にも、ATD病理変化である老人斑やNFTが広範囲に認められる例が存在する (図5)。ATD病変を有する非認知症例とATD症例との間で、認知機能低下を左右する別の要因の候補として、COX2 (cyclooxygenase 2) の発現を検討し



その他	例数	%
SD-NFT	7	3.4
SD-NFT+VD+DLB	1	0.5
PSP+ATD	1	0.5
Pick病	1	0.5
DNTC	1	0.5
FTLD-U	1	0.5
交通外傷	1	0.5
脳腫瘍	2	1.0
不明	4	1.9

ATD: アルツハイマー型認知症  
VD: 脳血管性認知症  
DLB: レビー小体型認知症  
SD-NFT: 神経原線維変化型老年期認知症  
PSP: 進行性核上性麻痺  
DNTC: 石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病  
FTLD-U: ユビキチン陽性封入体を伴う前頭側頭葉変性症

図2 認知症連続剖検207例の病型別分類  
合併例をあわせるとアルツハイマー型認知症 (ATD) が一番多く、脳血管性認知症 (VD)、レビー小体型認知症 (DLB) がこれに次ぐ。DLBの診断は1996年の旧診断基準に基づいており、現在2005年の新基準に基づいた再検討を開始している。神経原線維変化型老年期認知症 (SD-NFT) が8例 (3.9%) で4番目に多い病型である。

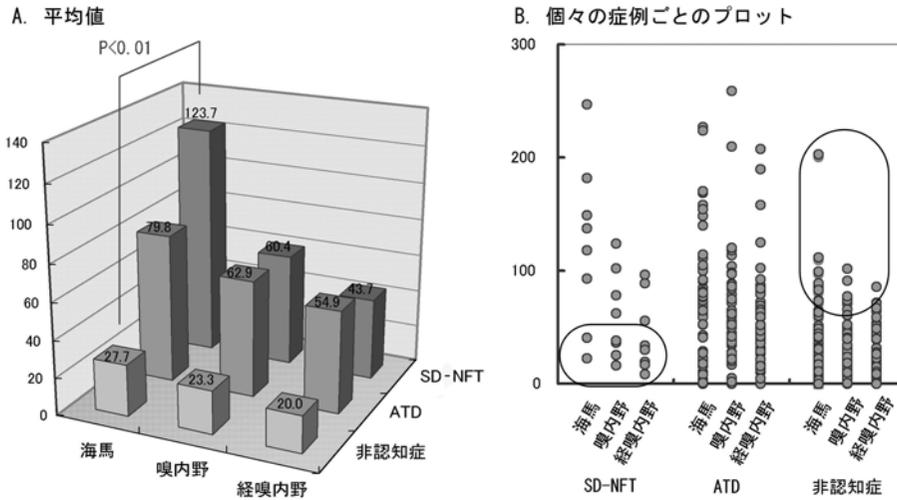


図 3 100倍視野中のNFT数

A. 平均値。非認知症群に対して、SD-NFT群で海馬のNFT数が有意に多い。しかし、個々の症例ごとのプロットをみると、SD-NFTでもNFTの少ない症例があり、非認知症でもNFTを多数認める例が存在する (B)。丸で囲まれた部分が、いわゆるグレーゾーンと言える。

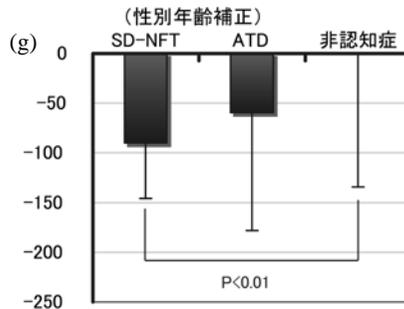


図 4 非認知症群に対する脳重量低下の程度

性別年齢ごとの非認知症群の脳重量標準値に対する差で脳重量低下の程度をみた。性別年齢補正しても脳重量低下は明らかである。

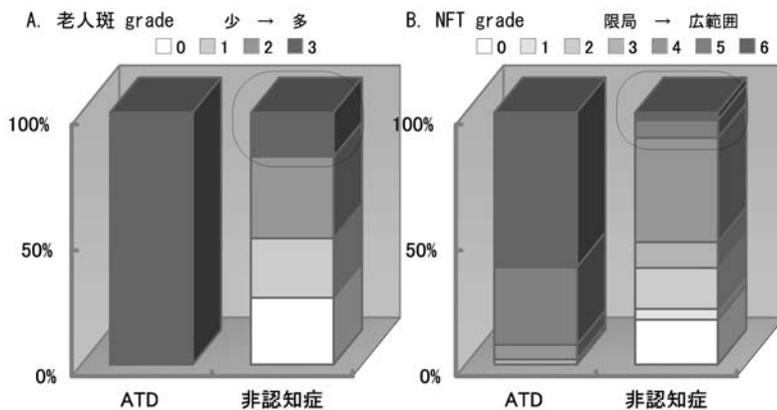


図 5 アルツハイマー型認知症病変の程度

ATD群と非認知症群における病理変化の程度を症例の割合で示した。A. 老人斑。B. NFT。丸で囲まれた部分が、非認知症でありながらATD病理変化の強い、グレーゾーンに当たる例である。

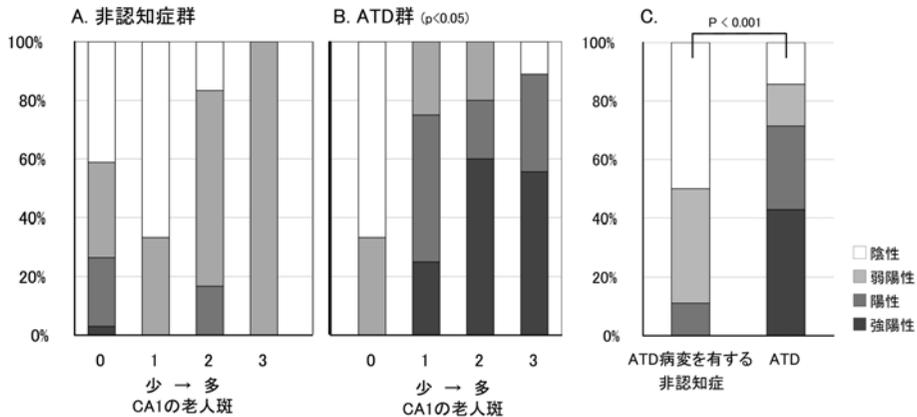


図6 COX2発現の半定量的解析

CA1領域の老人斑出現の程度と、COX2免疫染色の染色性の程度の関係を示した。A. 非認知症群。B. ATD群。ATD群では老人斑出現が高度になるにつれて有意にCOX2の染色性が増加したが、非認知症群では、COX2発現の程度は老人斑の程度と相関せず、発現亢進はみられなかった。非認知症群のうちATD病変が強いグレーゾーンの例を抽出して検討すると、ATD群でみられたCOX2発現亢進を認めず、染色性は有意に弱かった。

た。COX2は、主に炎症反応に関与するアラキドン酸カスケードの律速酵素である。疫学的に、NSAIDs長期服用はATD発症を抑制し<sup>5)</sup>、NSAIDsがCOX阻害薬であることから、脳内で発現するCOX2が病態に関与する可能性が示唆されてきた<sup>6)</sup>。我々の検討でも、ATD群において海馬CA1領域のCOX2発現亢進が示され、特に老人斑が多い(ATD病変が強い)ほどCOX2発現が増強していた(図6B)。一方で、ATD病変を有する非認知症例は、ATD群に対して有意にCOX2発現が弱かった(図6C)。すなわち、ATD病変の出現だけでなく、COX2発現亢進など他の要因が加わることによって認知機能低下を発症する可能性が示唆された<sup>7)</sup>。

おわりに

久山町データベースを用いて認知症群と非認知症群とを比較検討すると、その境界は「線」ではなく、グレーゾーンの境界域がかなり広いことが分かる。境界域の詳細な検討により、認知症発症に関わる新たな要因が同定される可能性があり、病態解明や危険因子解析を更に深めていくことができると考えられる。

謝辞

本研究は、九州大学病態機能内科学の飯田三雄教授、谷崎弓裕先生、脇坂義信先生、九州大学環

境医学の清原裕教授、九州大学精神病態医学の神庭重信教授、松井幸子先生との共同研究であり、データベースの作成に関しては他にも多くの先生方との協力によるものである。

参考文献

- 1) 清原 裕：久山町疫学調査．日本臨牀 62 増刊号 4:133-7,2004
- 2) Wakisaka Y, Furuta A, Tanizaki Y, et al.: Age-associated prevalence and risk factors of Lewy body pathology in a general population: the Hisayama study. *Acta Neuropathol* 106:374-82,2003
- 3) Noda K, Sasaki K, Fujimi K, et al.: Quantitative analysis of neurofibrillary pathology in a general population to reappraise neuropathological criteria for senile dementia of the neurofibrillary tangle type (tangle-only dementia): the Hisayama study. *Neuropathology* 26:508-18,2006
- 4) Yamada M: Senile dementia of the neurofibrillary tangle type (tangle-only dementia): neuropathological criteria and clinical guidelines for diagnosis. *Neuropathology* 23:311-7,2003
- 5) McGeer PL, Schulzer M, McGeer EG: Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: a

review of 17 epidemiologic studies. *Neurology* 47:425-32,1996

- 6) Ho L, Purohit D, Haroutunian V, et al.: Neuronal cyclooxygenase 2 expression in the hippocampal formation as a function of the clinical progression of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 58:487-92,2001
- 7) Fujimi K, Noda K, Sasaki K, et al.: Altered expression of COX-2 in subdivisions of the hippocampus

during aging and in Alzheimer's disease: the Hisayama study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 23:323-31,2007

この論文は、平成18年6月10日(土) 第16回九州老年期痴呆研究会で発表された内容です。