
アルツハイマー病と耐糖能異常： 久山町認知症研究

Alzheimer's disease and glucose intolerance:
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* 松崎尊信 本田裕之

鈴木 諭 岩城 徹

1. はじめに

久山町は、福岡市に隣接する人口約 8,000 人（2007 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¹⁾。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 才以上の全ての一般住民を対象としており、病院受診者を対象とした調査と異なり、サンプリングの偏りがほとんどない、(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、対照群としての比較ができる、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、アルツハイマー病に対する危険因子解析で得られた知見を紹介する。

2. 久山町認知症データベース

九州大学病態機能内科学分野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および、2005 年の調査では九州大学精神病態医学分野も参加して、うつ病の鑑別および CDR の評価を追加した（表 1）。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。剖検が行われた症例では、脳神経系の病理学的評価を九州大学神経病理学分野が担当し、鑑別に迷う症例は久山町研究室と神経病理学分野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²⁾、レビー小体定量³⁾ など病理データを登録した。現在までに作成されたデータセットには、1986 年から 2003 年までの認知症連続剖検 205 例と、1998 年から 2003 年までの非認知症連続剖検 145 例が含まれ、今後もデータセットの拡充を行なう予定である（図 1）。

3. アルツハイマー病と耐糖能異常

認知症連続剖検 205 例の病型別内訳をみるとアルツハイマー病がもっとも多く、合併例を含めると全認知症の半数以上を占める（図 2）。アルツハイマー病の危険因子解析を予防や治療に活かすことを最終目標としている。これまでのコホート研究で、加齢、性別（女性）、ApoE 多型（E4）がアルツハイマー病の危険因子となることが分かっているが、糖尿病のアルツハイマー

* Kensuke Sasaki: Department of Neuropathology, Graduate School of Medical Sciences Kyushu University.

表 1 久山町認知症調査

	1985	1992	1998	2005
対象数 (人)	887	1,189	1,437	1,566
調査率 (%)	94.6	96.6	99.7	91.5
年齢 (歳)	73.7 ± 6.4	74.2 ± 6.9	74.8 ± 7.2	75.8 ± 7.4
心理テスト	HDS	HDS (-R) MMSE	HDS-R	HDS-R MMSE CDR
認知症診断基準	DSM-III	DSM-III-R	DSM-III-R	DSM-III-R

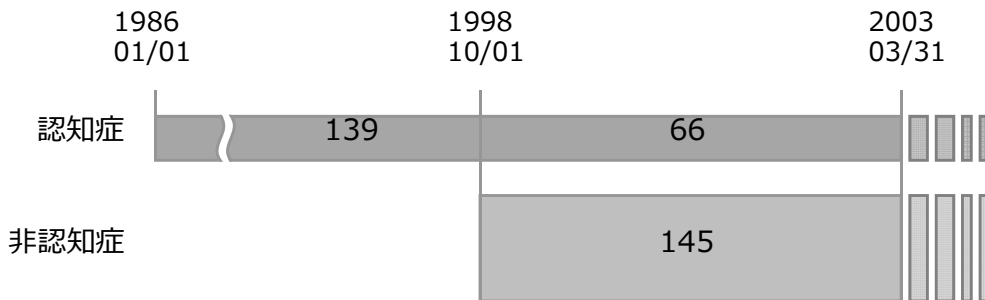
高齢化に伴い対象者は増加傾向を示しているが、65歳以上の全住民に対する調査率は90%以上である。人口の移動が少ないため、長期間の追跡調査が可能である。

HDS: 長谷川式簡易知能評価スケール、-R: 改訂版

MMSE: Mini-Mental State Examination

CDR: Clinical Dementia Rating

DSM-III: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, third edition、-R: revised



連続認知症剖検： 205例

連続非認知症剖検： 145例

認知症／非認知症あわせた
連続剖検： 211例

図 1 久山町認知症研究の剖検データベース

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205例、非認知症群で1998年から2003年までの145例の解析が終了している。1998年から2003年までの認知症非認知症あわせた連続剖検211例も一つのデータセットとして解析できる。

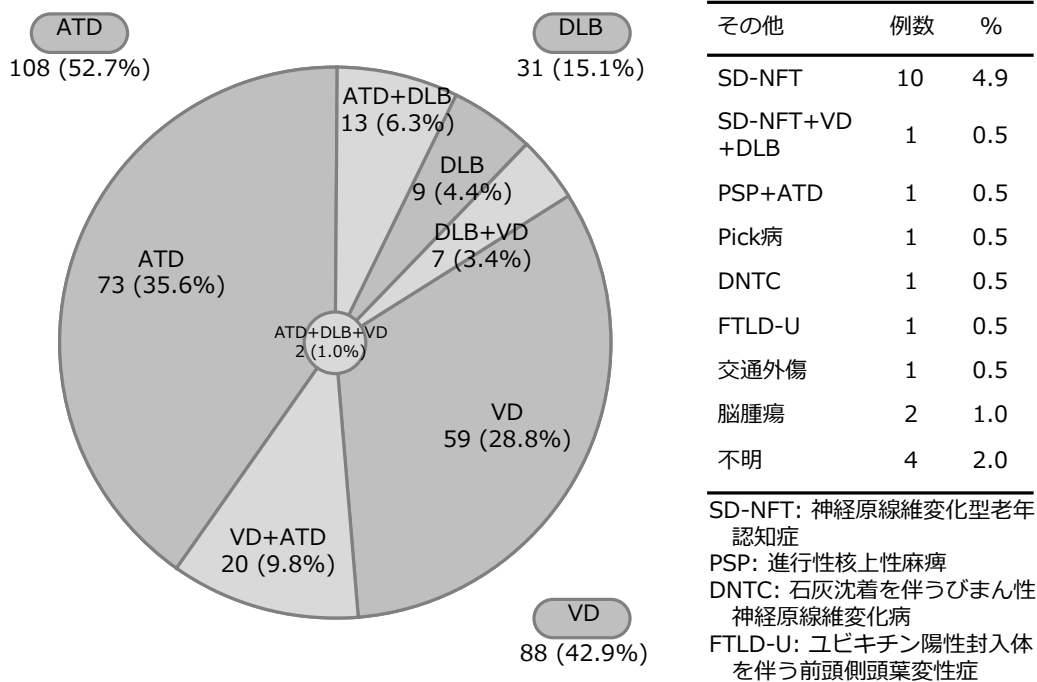


図2 認知症の剖検 205 例の病型別分類

合併例をあわせるとアルツハイマー病 (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 は 1996 年の旧病理診断基準に準拠すると約 30% を占めていたが、2005 年の新病理診断基準に基づく検討では約 15% であった。

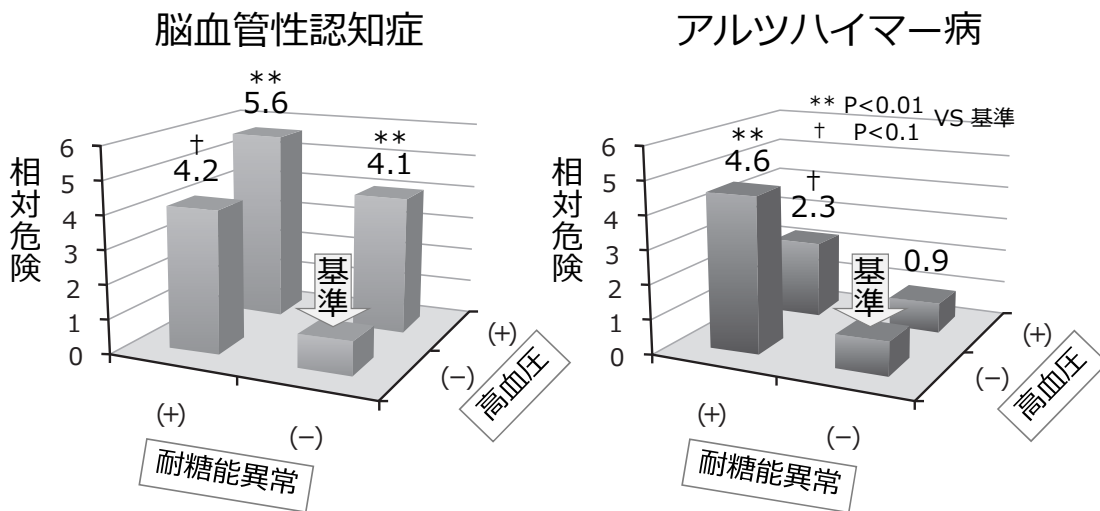


図3 耐糖能異常および高血圧による認知症発症の相対危険

65 歳以上の住民 826 名を 1985 年から 15 年間追跡調査した。
 調整因子：年齢、性、脳卒中既往、長谷川式簡易知能評価スケール、心電図異常 (左室肥大 + 虚血性変化)、心房細動、BMI、血清総コレステロール、血清総蛋白、喫煙、飲酒
 耐糖能異常：空腹時血糖 $\geq 115\text{mg/dl}$ または食後 2 時間以後の血糖 $\geq 140\text{mg/dl}$ または随時血糖 $\geq 200\text{mg/dl}$ または糖尿病の病歴
 高血圧：収縮期血圧 $\geq 140\text{mmHg}$ または拡張期血圧 $\geq 90\text{mmHg}$ または降圧薬内服

表2 危険因子別の相対危険

危険因子（上昇幅）	脳血管性認知症	アルツハイマー病
耐糖能異常		2.57**
年 齢（5歳）	1.60**	2.55**
女 性	0.53**	1.67*
脳卒中既往	9.98**	1.61†
収縮期血圧（10mmHg）	1.27**	
血清総蛋白（1g/dl）		0.46**

** p<0.01、* p<0.05、† p<0.1

65歳以上の住民826名を1985年から15年間追跡調査した。Cox比例ハザードモデル。

病発症に対する影響は報告によりさまざまである⁴⁻⁹⁾。久山町研究の1995年の報告では、7年間の追跡調査でアルツハイマー病と糖尿病の関連に有意差は出なかった⁴⁾。しかし、糖尿病群は合併症により早期に死亡する傾向があり、アルツハイマー病発症に対する年齢の影響を十分に調整できない可能性がある。このため、追跡調査の対象を「耐糖能異常」（空腹時血糖 \geq 115mg/dlまたは食後2時間後の血糖 \geq 140mg/dlまたは随時血糖 \geq 200mg/dlまたは糖尿病の病歴）に広げ追跡期間を15年まで延長して検討したところ、耐糖能異常群のアルツハイマー病発症率は有意に増加していた。耐糖能異常と高血圧の有無を組み合わせた4群の検討で、脳血管性認知症は耐糖能異常と高血圧がいずれも関連して動脈硬化を背景として発症すると考えられたのに対して、アルツハイマー病は耐糖能異常あり/高血圧なし群の相対危険が4.6で最も高く、耐糖能異常が単独で危険因子となっていることが示された（図3）。Cox比例ハザードモデルで耐糖能異常群のアルツハイマー病発症の相対危険は2.57と有意に高かった（表2）。

4. おわりに

久山町認知症データベースと検診データの統合によって、より精度の高い危険因子解析が可能になり、耐糖能異常がアルツハイマー病の危険因子であることが示された。高血糖による酸化ストレスや、インスリン抵抗性によるインスリン受容体シグナルの低下、インスリン分解酵素の活性低下によるA β 分解の抑制などの機序が想定される。今後、耐糖能異常など生活習慣病のどの要因が、アルツハイマー病のどの病理変化と関連しているか検討する予定である。解析で得られた知見から危険因子に対する介入試験をデザインして、

アルツハイマー病発症の予防や治療に応用されることが望まれる。

追記

なお、その後の検討で耐糖能異常、特にインスリン抵抗性が、アルツハイマー病の病理変化のうち主に老人斑の形成に関与することを明らかにした¹⁰⁾。

謝辞

本研究は、九州大学環境医学分野の清原裕教授、谷崎弓裕先生、関田敦子先生、小原知之先生、九州大学病態機能内科学分野の飯田三雄教授、九州大学精神病学分野の神庭重信教授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. *日本臨床* 2004; **62** 増刊号 4: 133-7.
- 2) Noda K, Sasaki K, Fujimi K, Wakisaka Y, Tanizaki Y, Wakugawa Y, Kiyohara Y, Iida M, Aizawa H, Iwaki T. 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*. 2006; **26**: 508-18.
- 3) Wakisaka Y, Furuta A, Tanizaki Y, Kiyohara Y, Iida M, Iwaki T. Age-associated prevalence and risk factors of Lewy body pathology in a general population: the Hisayama study. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2003; **106**: 374-82.

- 4) Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, Ohmura T, Iwamoto H, Nakayama K, Ohmori S, Nomiyama K, Kawano H, Ueda K, Sueishi K, Tsuneyoshi M, Fujishima M. Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Neurology*. 1995; **45**: 1161-8.
 - 5) Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology*. 1999; **53**: 1937-42.
 - 6) Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes*. 2002; **51**: 1256-62.
 - 7) Luchsinger JA, Tang MX, Stern Y, Shea S, Mayeux R. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. *Am J Epidemiol*. 2001; **154**: 635-41.
 - 8) MacKnight C, Rockwood K, Awalt E, McDowell I. Diabetes mellitus and the risk of dementia, Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment in the Canadian Study of Health and Aging. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2002; **14**: 77-83.
 - 9) Xu WL, Qiu CX, Wahlin A, Winblad B, Fratiglioni L. Diabetes mellitus and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study. *Neurology*. 2004; **63**: 1181-6.
 - 10) Matsuzaki T, Sasaki K, Tanizaki Y, Hata J, Fujimi K, Matsui Y, Sekita A, Suzuki SO, Kanba S, Kiyohara Y, Iwaki T. Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer's disease: the Hisayama Study. *Neurology*. 2010; **75**: 764-70.
- この論文は、平成 21 年 7 月 25 日（土）第 23 回老年期認知症研究会で発表された内容です。