

---

---

# 糖尿病と認知症（久山町研究）

## Diabetes and Dementia: the Hisayama Study

九州大学大学院医学研究院病態機能内科学分野／助教

平川 洋一郎\*

九州大学大学院医学研究院衛生・公衆衛生学分野／教授

二宮 利治\*\*

---

---

### はじめに

認知症は、認知機能が何らかの原因により低下したために、日常生活や社会生活に支障をきたしている状態で、高齢社会を迎えたわが国では大きな問題である。糖尿病もまた様々な合併症を引き起こす重篤な疾患で、生活習慣の欧米化や高齢化に伴い増加している。

両者の間には共通の危険因子があることが報告され、両者の密接な関係が注目されている。そこで本稿では、主に久山町研究の成績をもとに糖尿病および関連因子と認知症の関係について概説し、その機序や認知症の抑制に関わる要因について述べる。

### 久山町における認知症の疫学調査

久山町は福岡市の東に隣接する町で、国勢調査によれば町の年齢構成および就労人口の産業構成は、過去50年にわたり日本の平均レベルを維持している。久山町研究では、1985年より65歳以上の住民を対象に認知症の有病率調査が開始され、1992年、1998年、2005年、2012年、2017年と約7年間隔で同様の調査を実施している（受診率92%以上）。全ての年度でほぼ同一の調査法がとられ、調査時の臨床情報をもとにDSM-Ⅲ（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition）あるいはDSM-ⅢR（DSM-Ⅲ revision）によって認知症の有無、重症度、病型を判定した。

さらに、この有病率調査を受けたものを全員追跡

し、非認知症症例からの認知症の発症率及びその時代的变化や危険因子を検討している。そして、認知症発症者は、頭部CT/MRIおよび剖検（剖検率80%）によって脳を形態学的に調べ、その病型を再評価している。追跡調査におけるアルツハイマー病（以下AD）の診断は、National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association（NINCDS-ADRDA）の診断基準<sup>1)</sup>を、血管性認知症（以下VaD）の診断はNational Institute of Neurological Disorders and Stroke and Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences（NINDS-AIREN）の診断基準<sup>2)</sup>を用いている。

### 認知症有病率の時代的变化

地域住民における認知症有病率の時代的推移を検証するために、久山町における5つの認知症有病率調査の成績を比較したところ、全認知症の粗有病率は、1985年の6.7%から1992年の5.7%に一旦減少傾向を示した後に、1998年7.1%、2005年12.5%と増え続け、2012年には17.9%となった。認知症の病型別にみるとADの粗有病率はそれぞれ1.4%、1.8%、3.4%、6.1%、12.3%と、この間に約9倍に有意に増加した。一方、VaDは2.4%、1.9%、1.7%、3.3%、3.0%、その他の認知症は2.9%、2.1%、1.9%、3.1%、2.6%と大きな変化はみられなかった。つまり、最近の一般住民においては認知症、特にアルツハイマー型認知症の増加が著しいと考えられる。

---

\* Yoichiro Hirakawa : Assistant professor (Clinical), Department of Medicine and Clinical Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

\*\* Toshiharu Ninomiya : Professor, Department of Epidemiology and public health, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

糖尿病と認知症発症の関係

近年、糖尿病が認知症発症に及ぼす影響が注目されている。そこで、1988年に久山町生活習慣病健診を受診し、75g 経口糖負荷試験 (OGTT) を受けた認知症のない60歳以上の高齢者1,017人を15年間追跡した成績を用いて、糖尿病と認知症の関係を検討した。その結果、糖尿病患者は、正常耐糖能者に比べ、アルツハイマー型認知症の発症リスク (多変量調整後) が2.1倍有意に高かった (図1) <sup>3)</sup>。同様の上昇傾向は、VaD 発症においても認められた。

そこで既存の疫学調査のメタ解析を行い、糖尿病が認知症発症に及ぼす影響を検討したところ、糖尿病を有する者は、有しない者に比べ、全認知症、アルツハイマー型認知症、VaDの発症リスクが、それ

ぞれ 1.7 倍、1.6 倍、2.2 倍と有意に上昇した <sup>4)</sup>。

血糖関連指標と認知症発症の関係

糖尿病の日常診療で用いられるHbA1cは過去2～3カ月の血糖の平均を表すが、GA (グリコアルブミン) は過去2週間の、1,5-アンヒドログルシトール (1,5-AG) は過去1週間の血糖の平均を表すと考えられている。さらに、GAとHbA1cの比 (GA/HbA1c) は、血糖変動と密接な関係があると報告されている。そこで、2007年に久山町健診を受診した認知症のない65歳以上の住民1,187人を5年間追跡した成績を用いて、これらの指標とアルツハイマー型認知症発症の関係を検討した。多変量解析の結果、GA/HbA1cと認知症発症との間に有意な正の関係を認めた (図2) <sup>5)</sup>。

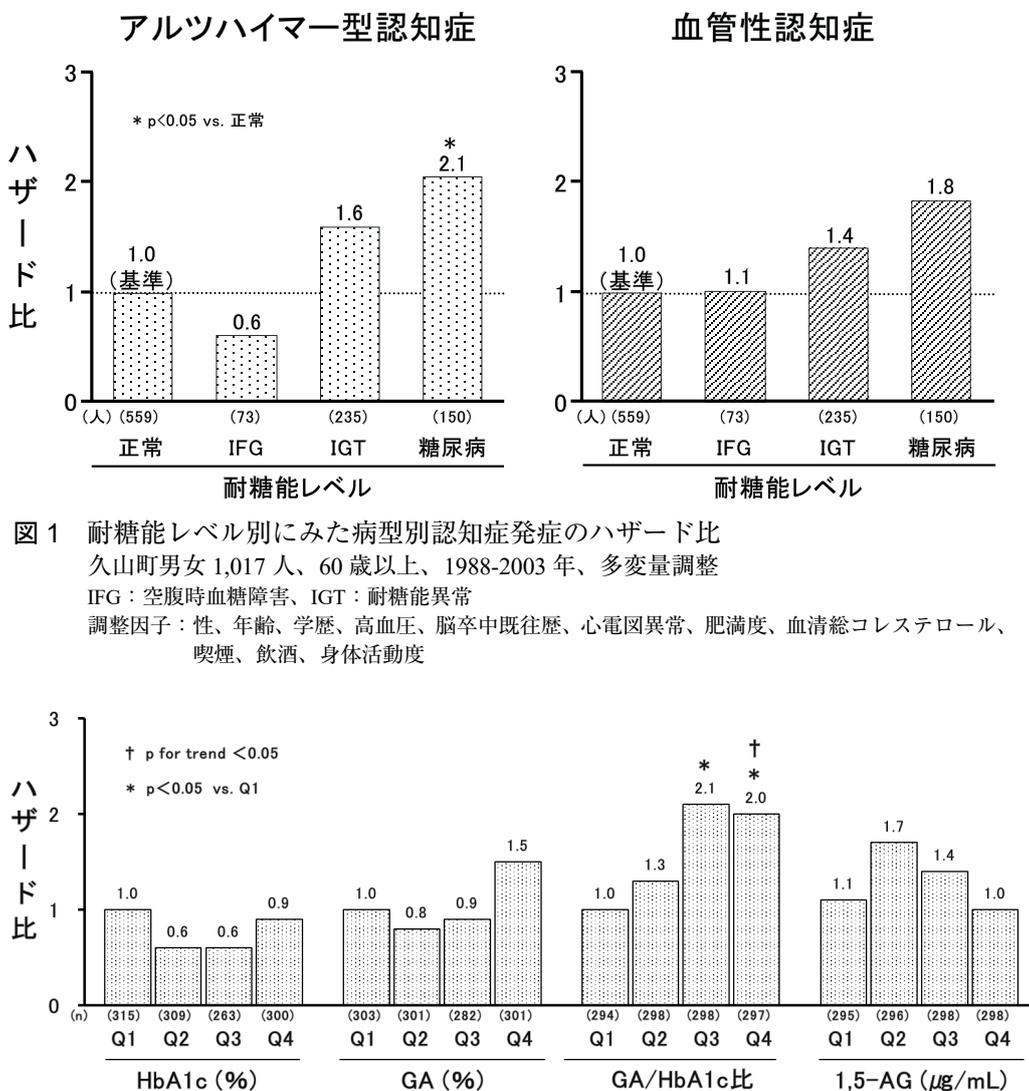


図1 耐糖能レベル別にみた病型別認知症発症のハザード比  
久山町男女 1,017 人、60 歳以上、1988-2003 年、多変量調整  
IFG：空腹時血糖障害、IGT：耐糖能異常  
調整因子：性、年齢、学歴、高血圧、脳卒中既往歴、心電図異常、肥満度、血清総コレステロール、喫煙、飲酒、身体活動度

図2 血糖関連指標レベル別にみたアルツハイマー型認知症の発症リスク  
久山町住民 1,187 人、65 歳以上、2007-2012 年、多変量調整  
GA：グリコアルブミン、1,5-AG：1,5-アンヒドログルシトール  
調整因子：性、年齢、高血圧、血清総コレステロール、BMI カテゴリー (低体重、正常体重、肥満)、脳卒中既往歴、学歴、飲酒、喫煙、運動習慣

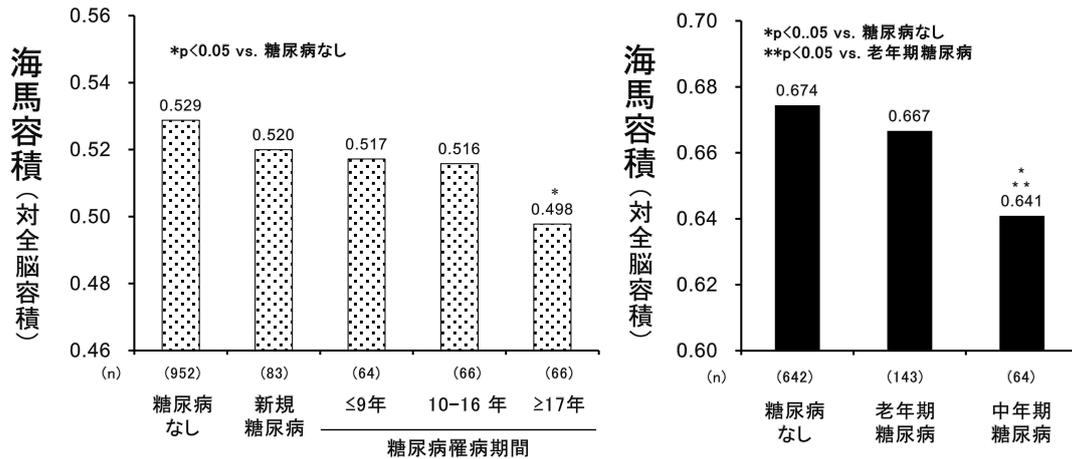


図3 糖尿病罹病期間と海馬萎縮の関係

久山町 MRI 撮影者 1,238 人、65 歳以上、2012 年、多変量調整<sup>†</sup>

<sup>†</sup>調整変数：年齢、性、学歴、高血圧、総コレステロール、BMI、喫煙、飲酒、運動習慣、無症候性脳血管障害

表1 糖尿病関連因子と老人斑形成との関係

久山町剖検 135 例、平均年齢 67±10 歳、1998-2003 年

耐糖能レベル	性年齢調整		多変量調整 <sup>†</sup>	
	オッズ比 (95%信頼区間)	P 値	オッズ比 (95%信頼区間)	P 値
空腹時血糖値、1SD 上昇	1.33 (0.86-2.04)	0.20	1.44 (0.88-2.26)	0.15
糖負荷後 2 時間血糖値、1SD 上昇	1.66 (1.04-2.63)	0.03	1.71 (1.04-2.80)	0.03
空腹時インスリン値、1SD 上昇	1.61 (1.04-2.48)	0.03	2.03 (1.11-3.70)	0.02
HOMA-IR、llog 上昇	1.67 (1.08-2.59)	0.02	2.11 (1.18-3.79)	0.01

\*CERAD スコア 1 以上を老人斑ありと定義した。

HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance.

<sup>†</sup>調整因子：年齢、性、収縮期血圧、血清総コレステロール、BMI、脳卒中の既往、喫煙、運動

一方、HbA1c、GA、1,5-AGと認知症発症の間に有意な関係はみられなかった。以上の成績より、血糖変動が認知症発症の有意な危険因子であることがうかがえる。

### 糖尿病罹病期間と海馬萎縮の関係

アルツハイマー型認知症では、早期より海馬の萎縮をきたすことが知られている。そこで、2012年に久山町健診で頭部MRI検査を受けた65歳以上の住民1,238名において、糖尿病罹病期間と海馬萎縮の関係を検討した。頭部MRI検査は、移動式MRI検診車を用いた。対象者を糖尿病なし群、新規糖尿病群、既知の糖尿病がある者はその罹病期間によって9年未満の短い群、10-16年の中間群、17年以上の長い群に分けて海馬容積（全脳容積に占める割合）を比較したところ、罹病期間が長くなるに伴い、海馬容積が有意に減少した（図3）<sup>6)</sup>。さらに糖尿病が診断された時期によって老年期の糖尿病を有する者と中

年期の糖尿病を有する者に分けて検討したところ、中年期に糖尿病に罹患した群において、正常群に比べ海馬の有意な萎縮を認めた。このように糖尿病は長い年月を経て、海馬の萎縮を引き起こしていくと考えられる。

### 糖代謝異常と老人斑形成の関係

老人斑は、アルツハイマー型認知症の原因物質とされるアミロイドβが脳組織に沈着したものである。そこで、1998年から2003年に死亡後病理解剖を受け、生前に糖負荷試験を受けていた135例において、血糖指標と老人斑の有無を検討した。病理学的に Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) のスコア1以上を老人斑ありと定義した。その結果、老人斑を有するオッズ比は、負荷後2時間血糖値1標準偏差上昇あたり1.66倍（性年齢調整後）有意に上昇した。（表1）<sup>7)</sup>。また、空腹時インスリンやインスリン抵抗性の指標である

HOMA-IRの上昇に伴い老人斑を有するリスクは有意に増加した。これらの関係は多変量調整を行っても変わらなかった。海外のロッテルダム研究からの報告によると、オランダ人の男女3,139名を対象に10年間追跡したところ、空腹時インスリンおよびHOMA-IRの上昇は追跡開始後3年以内の認知症発症の有意な危険因子であった<sup>8)</sup>。このように、認知症の発症には高血糖のみならず、その背後にあるインスリン抵抗性も関与していることがうかがえる。

#### 糖尿病と認知症の関係のメカニズム

糖尿病が認知症発症リスクを高めるメカニズムとしては、以下のような仮説が考えられる<sup>9-11)</sup>。高血糖や全身のインスリン抵抗性は、動脈硬化を促進させ、脳梗塞や慢性の脳虚血を引き起こすことにより、VaDの発症リスクを増大させる。さらに、全身のインスリン抵抗性により、血液脳関門の透過性亢進、脳内でのインスリン作用の低下、酸化ストレスや炎症性サイトカイン、AGE産生の増加などの変化が生じることにより、アミロイドβの代謝異常や神経変性が起こり、アルツハイマー型認知症が引き起こされることが考えられる。しかしながら、糖代謝異常が認知症発症に及ぼす影響の実際のメカニズムは未だ明らかになっていない。更なる研究成果が待たれる。

#### おわりに

久山町研究の結果から糖尿病や高血糖のみならず、インスリン抵抗性や血糖変動も認知症の危険因子であることが明らかとなった。認知症の抑制には高血糖のみならずインスリン抵抗性を改善することが重要であるが、その際、低血糖を避け<sup>12-14)</sup>、血糖変動を減少させることも必要である。

#### 引用文献

- 1) McKhann G et al: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34: 939-944.
- 2) Raman GC et al: Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies: report of the NINDS-AIREN International Workshop.

- Neurology 1993; 43: 250-260.
- 3) Ohara T, et al: Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama Study. *Neurology* 2011; 77: 1126-1134.
- 4) Ninomiya T, et al: Diabetes Mellitus and Dementia 2014; *Curr Diab Rep* 14: 487.
- 5) Mukai N, et al: Alternative Measures of Hyperglycemia and Risk of Alzheimer's Disease in the Community: The Hisayama Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 3002-3010.
- 6) Hirabayashi N, et al: Association Between Diabetes and Hippocampal Atrophy in Elderly Japanese: The Hisayama Study. *Diabetes Care* 2016; 39: 1543-1549.
- 7) Matsuzaki T, et al: Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer disease: the Hisayama Study. *Neurology* 2010; 75: 764-770.
- 8) Schrijvers EMC, et al: Insulin metabolism and the risk of Alzheimer disease. The Rotterdam Study. *Neurology* 2010; 75: 1982-1987.
- 9) Arnold SE, et al: Inflammation, Defective Insulin Signaling, and Neuronal Dysfunction in Alzheimer's Disease. *Nat Rev Neurol* 2018; 14:168
- 10) Ferreira ST, et al. *Alzheimers Dement* 2014; 10(1 Suppl):S76-S83.
- 11) Craft S: Insulin and Neurodegenerative Disease: Shared and Specific Mechanisms. *Lancet Neurol* 2004; 3: 169-178.
- 12) Whitmer RA, et al. Hypoglycemic Episodes and Risk of Dementia in Older Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA* 2009; 301:1565-1572.
- 13) Chin SO, et al. Hypoglycemia is associated with dementia in elderly patients with type 2 diabetes mellitus: An analysis based on the Korea National Diabetes Program Cohort. *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 122: 54-61.
- 14) Lin CH, et al. Hypoglycaemic Episodes and Risk of Dementia in Diabetes Mellitus: 7-year Follow-Up Study. *J Intern Med* 2013; 273: 102-110.

この論文は、2018年7月28日(土)第32回老年期認知症研究会で発表された内容です。