

<シンポジウム 04—3>神経内科領域における前方向的コホート研究から見てきたもの

認知症のコホート研究：久山町研究

清原 裕

(臨床神経 2011;51:906-909)

Key words : コホート研究, アルツハイマー病, 脳血管性認知症, 高血圧, 糖尿病

はじめに

わが国では、超高齢化社会を迎えて認知症患者が急速に増加しており、大きな医療・社会問題となっている。認知症は様々な原因によって発症するが、中でも頻度の高い脳血管性認知症 (VaD) とアルツハイマー病 (AD) についてはその成因や危険因子がまだ十分に解明されておらず、治療法も確立されていないのが実状である。認知症の予防手段を講じるには、疫学調査によって地域住民中の認知症の実態を把握しその危険因子を明らかにする必要がある。しかし、認知症の病型診断の難しさもあって、精度の高い老年期認知症の疫学調査は世界的にみても数が少ない。福岡県久山町では、半世紀にわたり生活習慣病の疫学調査 (久山町研究) が進行中である。本稿では、久山町研究の一環としておこなわれている老年期認知症の疫学調査の成績から、地域住民の高齢者における病型別にみた認知症の有病率の時代的变化を明らかにし、次いで追跡調査において VaD および AD の危険因子を検証する。

1. 久山町の老年期認知症の疫学調査

久山町の年齢・職業構成および栄養摂取状況は、過去 50 年にわたり日本の平均レベルにあることから、町住民は偏りがほとんどない典型的な日本人のサンプル集団といえる。この町で、1985 年、1992 年、1998 年、2005 年の計 4 回、65 歳以上の全住民を対象とした認知症の有病率調査 (2 段階方式) をおこなった¹⁾。各調査の受診者はそれぞれ 887 人 (受診率 95%)、1,189 人 (97%)、1,437 人 (99%)、1,566 人 (92%) であった。有病率調査における認知症の診断は DSM-III あるいは DSM-III-R による。さらに、この有病率調査を受診した者を全員追跡し、非認知症例からの認知症の発症率および危険因子を検討しているが、追跡調査からの脱落例はほとんどない (追跡率 99% 以上)。そして、認知症例は頭部 CT/MRI および剖検 (剖検率 80%) によって脳を形態学的にしらべ、その病型を再評価している^{2)~4)}。

2. 認知症有病率の時代的变化

はじめに、前述の久山町における 4 つの認知症の有病率調査の成績を比較し、地域高齢者における認知症有病率の時代的变化を検討した。

全認知症の粗有病率は、1985 年の 6.7% から 1992 年の 5.7% にかけていったん減少した後に、1998 年の 7.1% から 2005 年の 12.5% にかけて有意に上昇した¹⁾。つまり、最近では高齢者の 8 人に 1 人が認知症を有すると考えられる。性・年齢調整後の全認知症の有病率も同様に時代とともに有意に増加していることから、認知症有病率は人口の高齢化を超えて (年齢調整しても) 上昇しているといえる。病型別にみると、性・年齢調整後の VaD の有病率は 1985 年 2.3%、1992 年 1.5%、1998 年 1.5% と減少傾向を示したが、2005 年には 2.5% と上昇傾向に転じた。一方、AD の有病率はそれぞれ 1.1%、1.3%、2.3%、3.8% と時代とともに有意に上昇し、この間 3.5 倍に増えた。その結果、VaD/AD の有病率比は、1985 年では 2.1 であったが、その後 1992 年 1.2、1998 年 0.7、2005 年 0.7 と低下し、当初 VaD が多かったが時代とともに AD 優位に変化した。

3. 認知症の危険因子

1) 高血圧

高血圧は動脈硬化の最大の危険因子である。そこで地域高齢者において高血圧が認知症発症におよぼす影響を明らかにするために、久山町の追跡調査の成績をもちいて老年期および中年期高血圧と認知症発症との関係を検討した。発症調査における VaD と AD の診断にはそれぞれ NINDS-AIREN⁵⁾ と NINCDS-ADRDA⁶⁾ の基準をもちいた。

1988 年に、久山町の循環器病健診を受診した 65~79 歳の住民 668 人を追跡開始時 (老年期) の血圧レベル (米国高血圧合同委員会の第 7 次報告書) で分けて 17 年間追跡し、VaD および AD 発症の相対危険を求めた (Fig. 1)⁷⁾。相対危険は、多変量解析で性、年齢、学歴、降圧薬服用、糖尿病、血清総コレステロール、慢性腎臓病、脳卒中既往歴、body mass index (BMI)、喫煙、飲酒を調整して算出した。その結果、VaD

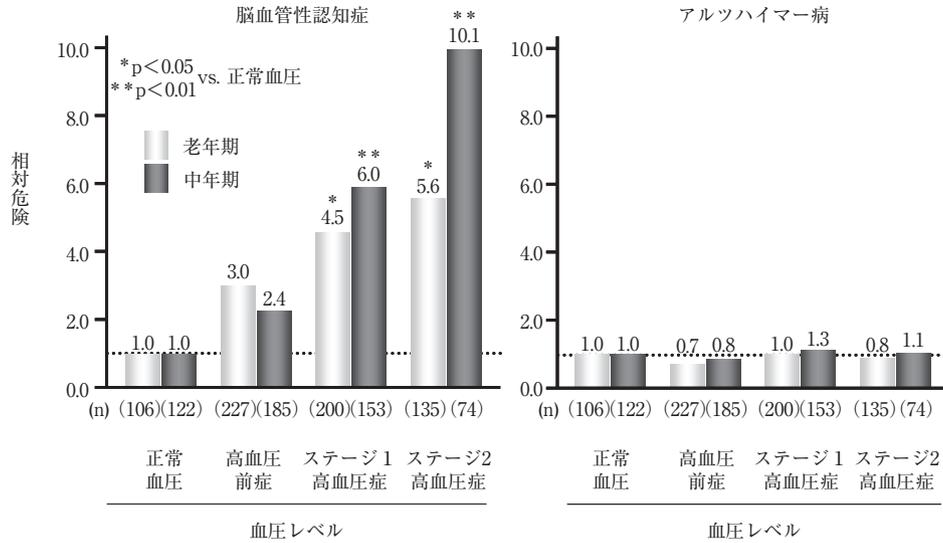
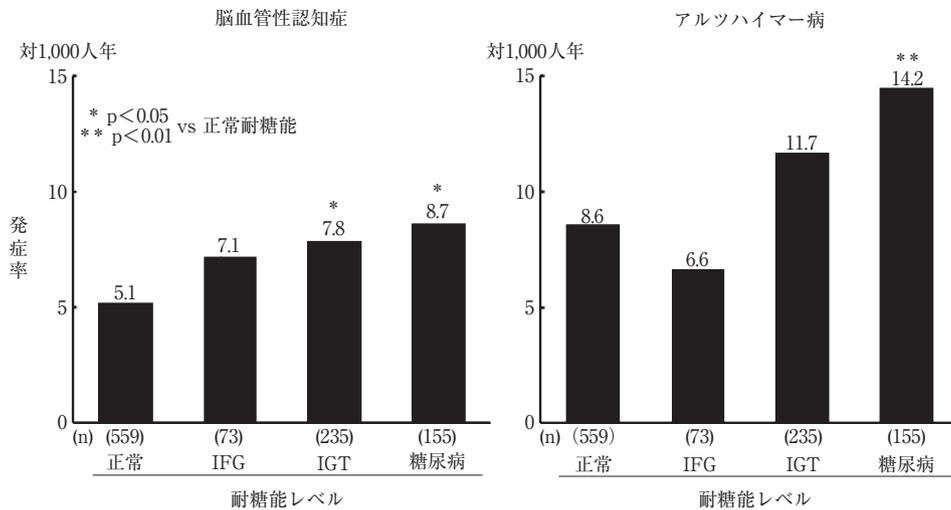


Fig. 1 老年期および中年期血圧レベル別にみた認知症発症の相対危険（多変量調整）。
 老年期：1988～2005年，久山町男女668人，65～79歳，中年期：1973～2005年，534人
 調整因子：性，年齢，学歴，降圧薬服用，糖尿病，血清総コレステロール，慢性腎臓病，脳卒中既往歴，BMI，喫煙，飲酒



IFG : impaired fasting glycemia, IGT : impaired glucose tolerance

Fig. 2 耐糖能レベル別（WHO基準）にみた病型別認知症発症率。
 久山町男女1,017人，60歳以上，1988～2003年，性・年齢調整

発症の相対危険は老年期血圧レベルとともに有意に上昇した。また，この集団が15年前の健診を受診した際の血圧値をもちいて中年期血圧レベルと老年期における認知症発症の関係を検討すると，VaD発症の相対危険は血圧レベルの上昇とともに直線的に増加した。しかし，中年期および老年期の血圧レベルとAD発症との間に明らかな関連はみられなかった。

2) 糖代謝異常

1988年の久山町の健診で75g経口糖負荷試験を受けた60歳以上の久山町住民1,017人を15年間追跡した成績で，糖代謝異常と認知症発症との関係を検討した。

追跡開始時の耐糖能レベル別に性・年齢調整した認知症発症率をみると，耐糖能レベルの悪化とともにVaDおよびADの発症率は上昇し，VaDの発症率はすでにimpaired glucose tolerance (IGT)のレベルから，ADの発症率は糖尿病レベルで有意に高かった(Fig. 2)⁸⁾。さらに空腹時血糖および糖負荷後2時間血糖レベル別にみると，空腹時血糖レベルとVaDおよびADの発症率との間には明らかな関連はみとめなかったが，糖負荷後2時間血糖レベルの上昇とともに両者の発症率は有意に上昇した。この関係は年齢，性，学歴，高血圧，脳卒中既往歴，心電図異常，BMI，腹囲/腰囲比，血清総コレ

ステロール, 喫煙, 飲酒, 余暇時の運動を調整しても変わりなかった。

さらに, 生前に 75g 経口糖負荷試験を受けた後に死亡し剖検を受けた久山町住民 135 例について, 生前の血糖値およびインスリン抵抗性の指標と老人斑形成との関連を検証した。病理学的に, Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) の分類で軽度以上を老人斑ありと判定した。その結果, 空腹時血糖レベルは老人斑の存在と関連しなかったが, 糖負荷後 2 時間血糖値, 空腹時インスリン値, インスリン抵抗性の指標である HOMA-IR の上昇はいずれも老人斑と有意な関連を示した⁹⁾。これらの関連は他の危険因子を調整しても変わりなかった。

以上より, 糖負荷後 2 時間血糖値の上昇 (つまり食後高血糖), インスリン抵抗性と代償性の高インスリン血症が認知症の成因に密接にかかわっていることが示唆される。

おわりに

久山町の疫学調査では, 高血圧は VaD 発症の, 糖尿病をふくむ糖代謝異常は VaD および AD 発症に共通した危険因子であった。久山町では, 2000 年代に入り認知症, とくに AD の有病率が人口の高齢化を超えて上昇している。高齢者における糖代謝異常の増加がその要因である可能性が高い。認知症の予防には, 今まで以上に厳格な高血圧管理をおこなうとともに, 急増する糖代謝異常の予防・管理が大きな課題となったといえよう。

文 献

- 1) Sekita A, Ninomiya T, Tanizaki Y, et al. Trends in prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia in a Japanese community: the Hisayama Study. *Acta Psychiatr Scand* 2010;122:319-325.
- 2) Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, et al. Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Neurology* 1995;45:1161-1168.
- 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* 2006;26:508-518.
- 4) Matsui Y, Tanizaki Y, Arima H, et al. Incidence and survival of dementia in a general population of Japanese elderly: the Hisayama Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:366-370.
- 5) Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies: report of the NINDS-AIREN international workshop. *Neurology* 1993;43:250-260.
- 6) McKhann G, Drachman D, Folstein M, 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.
- 7) Ninomiya T, Ohara T, Hirakawa Y, et al. Midlife and late-life blood pressure and dementia in Japanese elderly: the Hisayama Study. *Hypertension* 2011;58:22-28.
- 8) Ohara T, Doi Y, Ninomiya T, et al. Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama Study. *Neurology* 2011;77:1126-1134.
- 9) Matsuzaki T, Sasaki K, Tanizaki Y, et al. Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer disease: the Hisayama Study. *Neurology* 2010;75:764-770.

Abstract**The cohort study of dementia: the Hisayama study**

Yutaka Kiyohara, MD, PhD

Department of Environmental Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

An accurate population-based cohort study of dementia was begun in 1985 in the town of Hisayama, Japan. To examine secular trends in the prevalence of dementia and its subtypes, four cross-sectional surveys were conducted among Hisayama residents aged 65 years or older in 1985, 1992, 1998, and 2005. The prevalence of Alzheimer's disease (AD) significantly increased with time, while the prevalence of vascular dementia (VaD) decreased from the 1985 survey to the 1998 survey and then increased in the 2005 survey. In a 17-year prospective study of a total of 668 elder residents without dementia, elevated midlife and late-life blood pressure were significant risk factors for the late-life onset of VaD, but not for that of AD. A 15-year prospective study of 1,017 elder subjects, who underwent a 75-g oral glucose tolerance test, revealed that the age- and sex-adjusted incidence of VaD and AD significantly increased in subjects with diabetes than in those with normal glucose tolerance. Moreover, 2-hour post-load plasma glucose levels were closely associated with increased risk of VaD and AD. In a pathological study of Hisayama residents, higher levels of 2-hour post-load plasma glucose, fasting insulin, and HOMA-IR were significantly associated with increased likelihood of neuritic plaques.

(Clin Neurol 2011;51:906-909)

Key words: cohort studies, Alzheimer's disease, vascular dementia, hypertension, diabetes
