

位は海馬である。海馬は加齢や虚血に影響を受けやすい組織であることも、エピソード記憶が老化に弱い原因の1つであろう。

手続き記憶や意味記憶は、要求されている課題の性質によって老化による衰えが目立つ場合と、そうでない場合がある<sup>6)</sup>。

## 2) 脳の萎縮と機能低下について

加齢による脳の形態変化に関するこれまでの研究では、脳は60歳代から著明に萎縮し、神経細胞数の減少に伴い精神神経機能が低下すると考えられてきた。しかし、近年新たな研究方法の進歩により、従来加齢に伴い神経細胞が減少すると考えられてきた大脳皮質や海馬においても神経細胞はほとんど減少しないことが明らかになってきた<sup>9)</sup>。この結果は加齢に伴う精神機能の変化が、単純に神経細胞の脱落だけでは説明出来ないことを示している。一方、近年の核医学を用いた機能的画像検査の進歩によりこれまで人では観察し得なかった老化に伴う脳機能の変化を非侵襲的に計測することが可能となった。Gradyらは陽電子撮影(PET)法と顔認識課題を用いた研究を行い、記銘時に若い成人でみられる海馬や大脳皮質の特定領域での脳血流の増加が、高齢者では低下していることを示した<sup>10)</sup>。この結果より海馬体や大脳皮質領域が適切に機能していないことが老化に伴う記憶障害の一因であると考えられる。

脳機能の基盤は、脳血流・代謝およびシナプス活動と、これらの機能的統合に求めることができる。加齢に伴い多くの神経伝達物質およびその受容体に変化する。コリン作動性神経は、前脳基底部から大脳皮質に広範に分布しており、アルツハイマー病のみならず正常の老化でも障害されている<sup>11)</sup>。カテコラミン系神経伝達の変化については、前頭前野におけるアドレナリン系の機能低下や海馬体におけるドーパミン系やセロトニン系の機能低下が報告されており、記憶障害との関連が指摘されている<sup>12)</sup>。中枢神経系における主たる興奮性伝達物質はグルタミン酸であるが、老化におけるグルタミン酸作動系の変化は複雑である。老齡ラ

表2 2型糖尿病における認知機能障害 (53~80歳)

	低下あり	低下なし	ND
注意-集中力	31.6%	26.3%	42.1%
前頭葉-遂行機能	15.8%	26.3%	57.9%
視覚性記憶	26.3%	26.3%	47.4%
言語性記憶	47.4%	31.6%	21.1%
精神運動性知能	15.8%	36.8%	47.4%
MMSE	15.8%	—	84.2%

[Strachan et al.: *Diabetes Care* (1997)より改変(文献13)]

ットでは海馬体におけるグルタミン酸受容体、特にシナプスの可塑性に重要なN-methyl D-aspartate (NMDA)受容体の数の減少や機能の低下、グルタミン酸をグリア細胞に取り込む輸送体の障害が報告されている<sup>12)</sup>。加齢による神経ペプチド、プリン、グルココルチコイド受容体、熱ショック蛋白、一酸化窒素、カルシウム代謝やイオンチャネル、神経栄養因子、また微量元素の変化なども報告されている<sup>8,12)</sup>。このように脳の形態的、機能的変化によって高齢者の脳機能低下は起こる。

## 3) 高齢者糖尿病の知的機能

一般に、糖尿病患者では非糖尿病に比して脳機能が低下していることが知られている。Strachanらの総説(1997年)によると<sup>13)</sup>、糖尿病患者の認知障害は、注意力-集中力の低下、前頭葉-遂行機能の障害、視覚性記憶また言語性の記憶低下、精神運動性知能の低下、MMSE(一般的な知能)の低下に分類されている(表2)。これらの症候と糖尿病コントロールとの関連は明らかではないが、成人の糖尿病でみられる認知機能低下は、日常生活に支障をきたす程度のものではない。しかし、近年の疫学的な研究により、高齢者糖尿病では痴呆の合併が多いことが報告された(表3)。すなわち、高齢者糖尿病の認知機能障害が痴呆症の早期症状ではないかとの視点から、多くの関心が集まっている。表3では高齢者糖尿病と、痴呆の2大原因である血管性痴呆とアルツハイマー病の合併リスクを相対危険度で示した。1996年の久山町研

表3 2型糖尿病における痴呆の相対危険度

	血管性痴呆	アルツハイマー病
久山町研究 (1995)	2.8 (2.6~3.0)*	2.2 (1.0~ 4.9)
Rochester study (1997)		M: 2.3 (1.6~ 3.3)* F: 1.4 (0.9~ 2.0)
British study (1998)		1.4 (1.1~17.0)*
Rotterdam study (1999)	2.0 (0.7~5.6)*	1.9 (1.2~ 3.1)*
New York study (2001)	3.4 (1.7~6.9)*	1.3 (0.8~ 1.9)
Honolulu-Asia study (2002)	2.3 (1.1~5.0)*	1.8 (1.1~ 2.9)*
Canadian study (2002)	2.0 (1.2~3.6)*	1.3 (0.8~ 2.0)

(Population-based cohort study のみ ; Relative risk(95 % CI)

究にはじまり、いずれの報告でも血管性痴呆の相対危険度は2~3.5程度であり、統計学的な検定でも有意であった。また、アルツハイマー病に関しても、相対危険度は1.3~2.3と高値であり、統計学的に有意とする報告が多い。なかでもRotterdam研究では、インスリン使用者で痴呆の相対危険度が4.3と高いことが指摘されている。高齢者糖尿病に見られる痴呆症(糖尿病性痴呆症 Diabetic dementia)の成因、またその予防についての研究が、現在世界中で進められている<sup>9)</sup>。

## 2. 高齢者の運動機能

高齢者では健全な生活を営んでいる人でも、次第に食が細くなり、体重が減り、筋力の衰え、体力の低下が生じる。高齢者における筋力の低下は、日常生活動作(ADL)と生活の質(QOL)を決める重要な要因であり、高齢者の筋肉の喪失、筋力の低下は、筋肉減少症 Sarcopenia として概念化されている<sup>14)</sup>。

### 1) 加齢と筋線維、筋量、筋力の変化

骨格筋は筋線維の集まりで構成され、筋線維には遅筋、速筋の2種類がある。遅筋は好气的条件で良く働き長時間張力を維持し疲労しにくい、速筋は嫌气的条件でも良く働き高張力に早く達する反面、遅筋よりも速やかに疲労するという特徴を持つ。加齢に伴い筋線維数は減少し、筋肉量はおおよそ50歳から加速度的に減少する。加齢に関連

する筋機能低下は、身体活動性の低下、神経系・筋自体の変化によるものと考えられる。筋肉は非常に可塑性に富んだ組織であり、寝たきり状態にすることで1日に1~5%の筋力が減少する一方、トレーニングにより高齢者でも筋力は増強する<sup>1)</sup>。

### 2) 加齢と運動耐容能

運動耐容能の最も良い指標は最大運動負荷時の酸素消費量( $\dot{V}O_2max$ )である。一般に加齢に伴い $\dot{V}O_2max$ は低下するが、その減少の仕方は一様ではない。座り仕事が多い者では30~40歳代といった早期に急速に $\dot{V}O_2max$ が低下するが、以降は低下がゆっくりとなるのに対し、肉体労働が中心の者では、退職するころを境に急速に $\dot{V}O_2max$ が低下する<sup>1)</sup>。 $\dot{V}O_2max$ は最大心拍出量(Qmax)と筋が血液から酸素を引き出す最大能力(P(a-v)O<sub>2</sub> difference: 動静血酸素較差)により決定される。加齢に伴い筋肉の割合は減少し、逆に脂肪組織は増加するため除脂肪体重(LBM: lean body mass)は減少する(図3)。

加齢による筋量の低下、筋への血流低下、筋細胞における酸素消費能の低下より、 $\dot{V}O_2max$ は低下する。最大心拍出量(Qmax)の変化については、加齢に伴い減少するとの報告もあれば、Qmaxは変わらないとする報告もある。心血管系生理機能の加齢変化は著明で、運動などのストレスとの関係が強い。最大運動量あるいは心拍出量の3~4倍の運動量の設定で、若年者と高齢者では決定的な差が認められる。なかでも高齢者での最大心拍

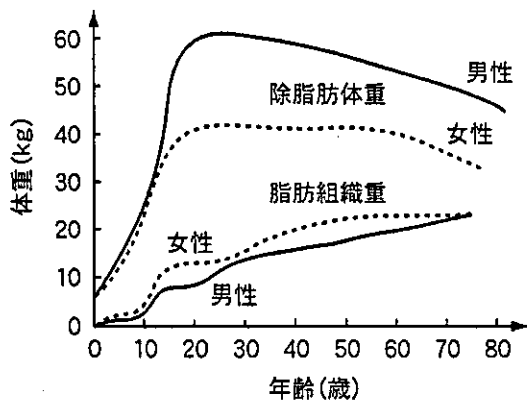


図3 加齢と脂肪組織重, 除脂肪体重の変化

(秦 霞哉: 高齢者の栄養, 日本老年医学会編, 老年医学テキスト, 東京, メジカルビュー社, 74-82, 1997 より一部改変)

数の低下は顕著である。しかし、その原因については、いまだ不詳な点が多い<sup>1)</sup>。

### 3) 高齢者における有酸素運動とレジスタンス運動

運動に伴う筋肉の収縮にはエネルギー補給が必要である。そのエネルギー源としては、筋肉中のATP(アデノシン3リン酸)やCrP(クレアチンリン酸)が分解される時に生じるエネルギーが利用される(図4)。筋肉中に貯えられたATPやCrPの分解、またグリコーゲンの嫌気性解糖によるエネルギー補給は、大きなごく短時間に限られた運動(短距離走など)に適している。これらの運動をあわせて無酸素運動と呼ぶ。

一方、酸素が十分に存在すると、嫌気性解糖系からも乳酸は生成されず、ミトコンドリアでのTCA回路、呼吸鎖の働きにより、最終的に二酸化炭素と水が生成される。また体内に備蓄された脂肪を分解してエネルギーとして利用することができる。ウォーキングやゆっくりしたジョギングなどでは、この有酸素運動が主なエネルギー産生機構となる。

### 4) 有酸素運動で期待される効果

高齢者といっても、自立した高齢者から寝たきりの高齢者まで、きわめて多様である。このため

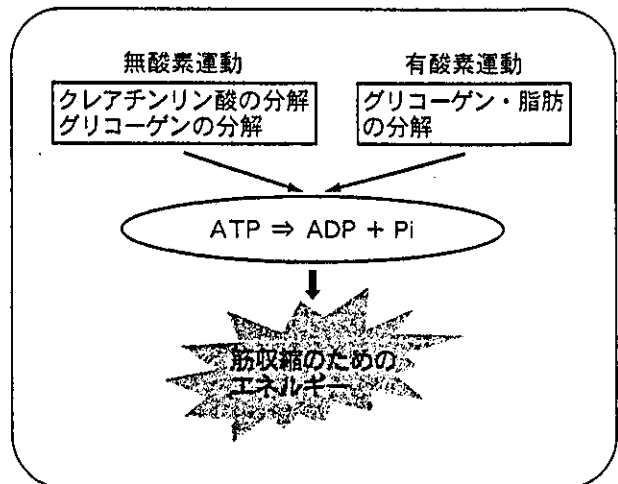


図4 筋肉におけるエネルギー産生機構

高齢者の運動処方では、体力的にも余裕のある高齢者では生活習慣病の予防が中心となり、有酸素運動が有用である。より高齢で、虚弱な高齢者では転倒予防を目的としたレジスタンス運動も必要となる。有酸素運動により、循環・呼吸機能、糖・脂肪代謝、中枢神経系の機能改善が知られている。

最大酸素摂取量は加齢に伴い一定の割合で低下するが、規則的な有酸素運動により、高齢者においても10~30%改善される。また、乳酸性閾値も中強度以上の強度トレーニングで比較的短期間のうちに改善される<sup>1)</sup>。これらの循環・呼吸系機能の改善は、日常生活に直接反映され、高齢者のADL・QOLの向上に寄与する。

また、有酸素運動はインスリン感受性を改善し、血中インスリン濃度を低下させ、血中脂質代謝異常も改善する(中性脂肪の減少, LDLコレステロールの減少, HDLコレステロールの増加)。有酸素運動は運動中のエネルギーとして脂肪を燃焼させるため、体脂肪量の減少に効果がある。有酸素運動にみられる代謝系機能の改善は、生活習慣病の予防や治療にとって重要である。

高齢者における中枢神経機能の低下は、脳の血流・酸素摂取量、代謝障害、また神経細胞の変性脱落によって起こる。すなわち、有酸素運動による循環・呼吸系の改善は、脳機能の改善に寄与する可能性を示している。実際、動物実験では有酸

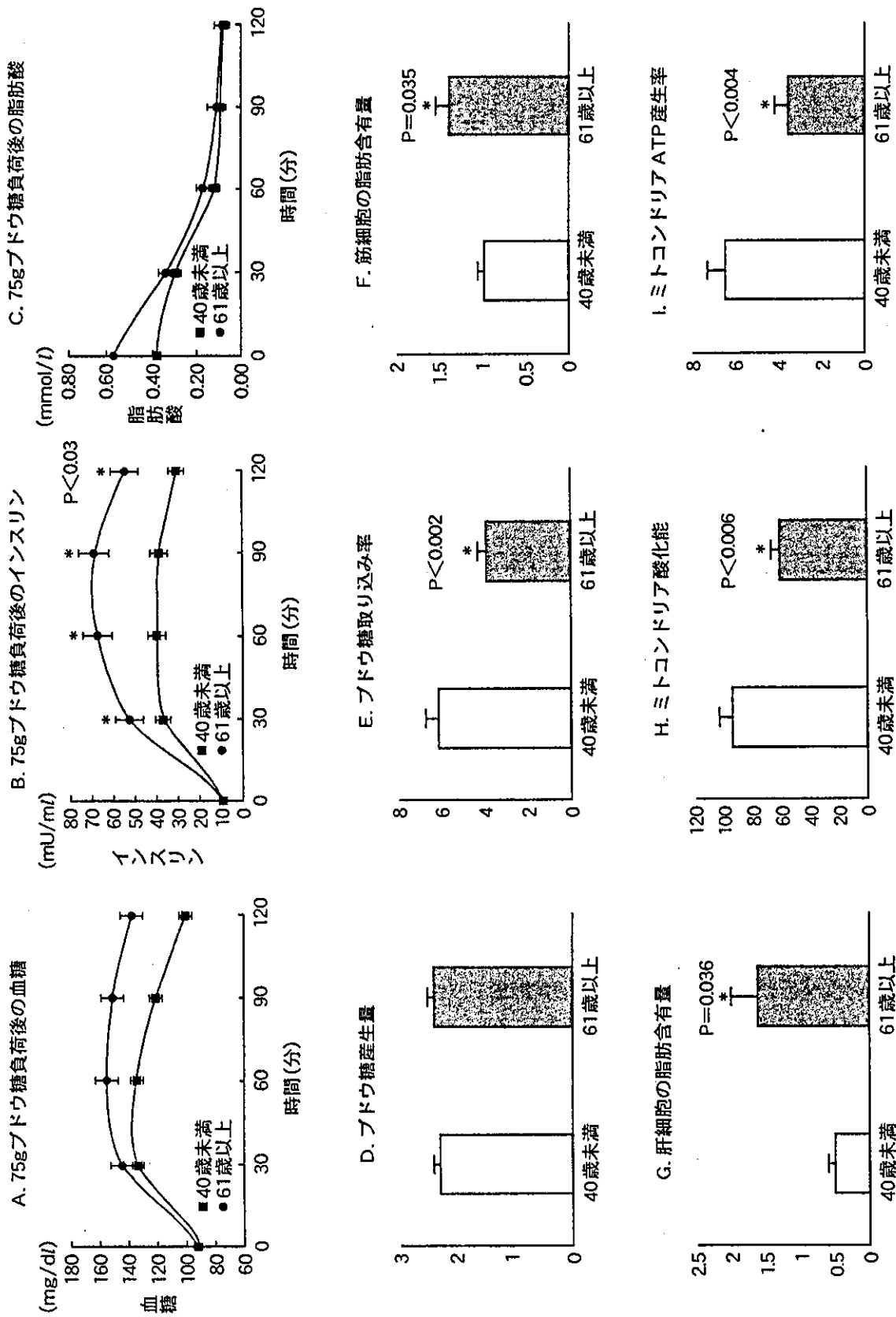


図5 高齢者のインスリン抵抗性とミトコンドリア機能 (Petersen et al. Science(2003)より改変 (文献17))

素運動により、加齢に伴うドーパミンの減少を抑制するなどの神経化学的な変化、また学習能力の改善が示されている<sup>3)</sup>。ヒトの横断研究では、運動を行っている高齢者はより高い認知機能を有することが報告されている。しかし運動介入を行ったヒトの縦断研究では、加齢に伴う認知障害が有酸素運動により改善されるかについて、一定の結論に至っていない<sup>3)</sup>。しかし、最近の研究では、60～75歳の高齢者でウォーキング（有酸素運動）を半年以上継続したところ、前頭葉機能に選択的な改善がみられ、一方、ストレッチ群（無酸素運動）ではみられなかったことが示された<sup>15)</sup>。前頭葉機能、記憶は加齢により低下しやすい脳機能であるが、有酸素運動により高齢者の脳の機能の一部分は、改善され得ることがエビデンスとして初めて示された。

今後、高齢者の多様性を考慮した、より長期間の観察研究、また前頭葉機能、記憶などの知能の構成要素に的を絞った介入研究が必要である。

### 5) 高齢者におけるレジスタンス運動の効果

高齢者を対象としたレジスタンス運動により筋は肥大し、速筋、遅筋の組成の変化が認められ、高齢者においてもレジスタンス運動の効果が期待できる。高齢者の運動では、有効性と安全性が求められるため、高齢者では最大筋力の75%程度で、1回あたりの運動は8～12回程度が妥当であるとされている<sup>1)</sup>。高齢者では身体的条件が多様であり、レジスタンス運動による筋肉の疲労や損傷、また運動の軽強度における効果を考え、個々の高齢者に応じたプログラムが必要である。

### 6) 高齢者糖尿病の発症機序と運動効果

高齢者では糖尿病、糖尿病の予備軍が増加するが、その背景には加齢に伴う耐糖能の低下、特にインスリン抵抗性が重要である。加齢に伴い骨格筋を中心とした筋肉の減少と内臓脂肪の相対的な増加が、インスリン抵抗性を惹起する可能性が指摘されている。Botnia研究では、高齢者で正常耐糖能、Impaired fasting glucose (IGT), Impaired

glucose tolerance (IGT), 軽症糖尿病, 糖尿病の5群にて経口糖負荷試験を行い、初期インスリン分泌とインスリン感受性を検討した<sup>16)</sup>。その結果、高齢者では何らかの要因でインスリン感受性が低下しているが、初期インスリン分泌は維持またはむしろ亢進していた (IGT)。このインスリン分泌がインスリン抵抗性に抗しきれず、低下しつつある病態がIGTと考えられる。すなわち、加齢に伴う耐糖能障害は、LBMの変化のみならず、膵臓からのインスリン初期分泌の障害が加わって生じると考えられる。

また、Shulmanらは高齢者の2型糖尿病のインスリン抵抗性がミトコンドリアの機能低下と関与することを報告している<sup>17)</sup>。脂肪組織量とLBM、身体活動・習慣を一致させた健常若年者と健常高齢者において糖負荷後の耐糖能を比較したところ、高齢者で負荷後に高血糖、高インスリン血症、高脂肪酸が認められ、インスリン抵抗性が認められた (図5 A-C)。また、高齢者ではグルコースクランプ法によりブドウ糖の取込みの抑制、MRS法により筋細胞、肝細胞での脂肪の蓄積の増加が示された (図5 D-F)。この時、筋のミトコンドリア活性は若年者に比べて約40%低下していた (図5 H, I)。これらの結果は、加齢に伴いミトコンドリア機能が低下することで、インスリン抵抗性を来すことを示唆している。加齢により膵臓β細胞においても同様のミトコンドリア機能の低下が発生すると、インスリン分泌不全が惹起されIGT次いで糖尿病への進行が起こることが考えられる。

一方、ミトコンドリア活性は運動により増加することが知られている<sup>18)</sup>。高齢者が活発な日常活動を維持することで、インスリン抵抗性および呼吸・循環系を改善し、その結果、脳機能の低下をも抑制できる可能性が想定される。高齢者における有酸素運動の脳と身体機能に及ぼす影響を検証することは、高齢者の予防医学として重要な課題である。

### 文 献

- 1) 佐藤祐造：高齢者と運動 高齢者の運動療法総論 高齢者運動処方ガイドライン。南江堂、2002, pp. 1～

- 31.
- 2) 佐藤祐造：中高年者の糖代謝機能に及ぼす運動の効果。栄養誌, 53 : 239~246, 1995.
  - 3) Dustman, R., Emerson, R. et al. : Physical activity, age, and cognitive-neuropsychological function. *J Aging P3. hys. Activ.*, 2 : 143~181, 1994.
  - 4) Stessmann, J., Maaravi, Y. et al. : The effects of physical activity on mortality in the Jerusalem 70-year-olds. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 48 : 499~504, 2000.
  - 5) 櫻井 孝：高齢者糖尿病と認知機能障害。 *Diabetes Frontier*, 13 : 337~340, 2002.
  - 6) 高山 豊：脳の老化と認知障害-生理的老化に伴う認知障害の特徴と病的状態への移行について。 *Cognition and Dementia*, 1 : 9~14, 2003.
  - 7) Sternberg, W.A., Fisk, A.D. : Understanding the role of attention in cognitive aging research. In handbook of the psychology of aging (5<sup>th</sup> ed.), ed. By Birren, J.E., Schaie, K.W. San Diego, Academic press, 2001, pp. 267~287.
  - 8) 櫻井 孝, 岡田安弘・他：高齢者の脳機能・記憶と食品の機能“長寿食のサイエンス”木村修一, 井上修二, 大澤俊彦, 鈴木建夫編 サイエンスフォーラム, 2000, pp. 160~167.
  - 9) Morrison, J.H. and Hof, I.R. : Life and death of neurons in aging brain. *Science*, 278 : 412~419, 1997.
  - 10) Grady, C.L., McIntosh, A.R. et al. : Age-related reductions in human recognition memory due to impaired encoding. *Science*, 269 : 218~221, 1995.
  - 11) Albert, M.S. and Mos, M.B. : Neuropsychology of aging: Findings in humans and monkeys. Schneider EL, Row JW ed: The handbook of the Biology of Aging, 4<sup>th</sup> ed, Academic Press, San Diego, 1996, pp. 217~233.
  - 12) 中村重信, 森野豊之：生化学からみた老化。脳神経, 51 : 583~588, 1999.
  - 13) Strachan, M.W., Deary, I.J. et al. : Is type II diabetes associated with an increased risk of cognitive dysfunction? A critical review of published studies. *Diabetes Care*, 20 : 438~445, 1997.
  - 14) 秦 葭哉：高齢者の身体組成における筋肉減少症 Sarcopenia について。 *Geriatric Medicine*, 42 : 855~861, 2004.
  - 15) Kramer, A., Hahn, S. et al. : Ageing, fitness and neurocognitive function. *Nature*, 400 : 418~419, 1999.
  - 16) Tripathy, D., Carlsson, M. et al. : Insulin secretion and insulin sensitivity in relation to glucose tolerance : lessons from the Botnia Study. *Diabetes*, 49 : 975~980, 2000.
  - 17) Petersen, K.F., Befroy, D. et al. : Mitochondrial dysfunction in the elderly : possible role in insulin resistance. *Science*, 300 : 1140~1142, 2003.
  - 18) Fernstrom, M., Tonkonogi, M. et al. : Effects of acute and chronic endurance exercise on mitochondrial uncoupling in human skeletal muscle. *J. Physiol.*, 554(Pt 3) : 755~763, 2004.

# Life With Diabetes

## 糖尿病教室 パーフェクトガイド

アメリカ糖尿病協会 編  
監訳：池田義雄(前東京慈恵医科大学教授)  
訳：成宮学・竹村 徹

A4判変型 644ページ  
定価8,400円(8,000円 税5%)  
ISBN4-263-23288-7

- アメリカ糖尿病協会による糖尿病教室の完全マニュアル！ 糖尿病教室の流れを26のセッションに分け、それぞれ「目的／予備知識／目標／内容／必要な資料／提示の方法／展開の仕方／技能チェックリスト／評価の方法／記録の方法」を簡明・的確に整理。講義前に必要な知識・情報をすばやくピックアップできる。
- 糖尿病教室スタッフのスキルアップ決定版！ 「展開の仕方」にある「指導者用ノート」は絶好の講義メモ。
- 1ページ単位の視覚資料76例, 参考資料53例, ワークシート11点を満載。つかいかたは自由自在。
- ミシン線入りルーズリーフ方式(2穴・26穴対応)を採用。どのページもチョイスフリー。参加者のニーズに合わせて自由に編集, オリジナルマニュアルの完成。分類整理に便利な特製インデックスシール, マークシール付き。

●弊社の全出版物の情報はホームページでご覧いただけます。 <http://www.ishiyaku.co.jp/>



医歯薬出版株式会社 / ☎113-8612 東京都文京区本駒込1-7-10 / TEL. 03-5395-7610  
FAX. 03-5395-7611

2004年7月作成. IS



## 解説

# 高齢者糖尿病における 認知機能障害の成因\*

明 寄 太 一\*\* 櫻 井 孝\*\* 横 野 浩 一\*\*

Key Words : diabetes, cognitive decline, the elderly, MRI

### はじめに

現在, 日本では超高齢社会を迎えるにあたり, 健康に生活できる社会の実現を図るため, 壮年死亡の減少, 痴呆や寝たきりにならずに生活できる期間(健康寿命)の延伸等を目標に健康日本21が推進されている。しかし, 痴呆患者は平成12年で150万人存在するといわれ, 65歳以上の高齢者の約7%を占める。この数は年々増加し, 2030年には300万人に達すると予想されている。

ところで, 高齢者疾患の特徴の1つは, 個々の高齢者が多臓器に複数の疾患をあわせもつことであり, 痴呆性高齢者でも多くの身体疾患を合併することが多い。75歳以上の後期高齢者では, これらの身体疾患による臓器機能障害からADLが低下し, 廃用症候群が助長され, 痴呆をきたす例がしばしばみられる。しかし, 60~70歳代で発症する痴呆症では, それまでの生活習慣や既存する生活習慣病に関連して発症することが多いことが近年, 久山町研究などから明らかになってきた<sup>1)</sup>。高血圧症が痴呆症の危険因子であることも示されており, 最近の大規模介入研究(SYST-EUR, PROGRESS)では, カルシウムチャンネル阻害薬, アンジオテンシン変換酵素阻害薬による降圧により, 脳血管性痴呆のみならず, アルツハイマー病の発症が抑制されることが示されている<sup>2)3)</sup>。一方, 糖尿病と痴呆症との関連についても, 多くの報告がみられている。

表1 2型糖尿病における認知機能障害(53~80歳)

	低下あり	低下なし	ND
注意-集中力	31.6%	26.3%	42.1%
前頭葉-遂行機能	15.8%	26.3%	57.9%
視覚性記憶	26.3%	26.3%	47.4%
言語性記憶	47.4%	31.6%	21.1%
精神運動性知能	15.8%	36.8%	47.4%
MMSE	15.8%	-	84.2%

(文献<sup>4)</sup>より改変引用)

そこで本稿ではその最近の知見をまとめ, 私どもの研究成果とあわせて概説する。

### 高齢者糖尿病の認知機能障害と痴呆

痴呆を合併しない糖尿病患者では非糖尿病患者に比して認知機能障害が認められる。海外の19編の文献(1985~1995)から内容を整理したStrachenらの報告(平均年齢53~80, n=20~140)によると, 痴呆を合併しない糖尿病患者の認知機能障害では, 注意-集中力の低下, 前頭葉-遂行機能の障害, 視覚性記憶また言語性の記憶低下, 精神運動性知能の低下, MMSE(一般的な知能検査)の低下が指摘されている(表1)<sup>4)</sup>。そのなかでも言語性記憶障害, 注意-集中力障害の頻度が高く, 次いで前頭葉-実行機能障害が多い。これらの結果は, わが国における高齢者糖尿病の認知機能に関する研究とも, おおむね結果は一致している。表2では, 上記の認知機能障害を検査する方法として, 代表的な神経心理

\* Mechanism of diabetic cognitive decline of the elderly.

\*\* Taichi AKISAKI, M.D., Takashi SAKURAI, M.D., Ph.D. & Koichi YOKONO, M.D., Ph.D.: 神戸大学大学院医学系研究科老年内科学[〒650-0017 神戸市中央区楠町7-5-1]; Department of Internal and Geriatric Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe 650-0017, JAPAN

表 2 認知機能検査—神経心理学的構造

	WAIS-R	MMSE	HDS-R	ADAS	CERAD	RBMT	WMS-R	WCST・ Stroop・ Trail
言語	類似, 理解, 知識, 単語							
側頭葉		物品呼称		手指呼称	物品呼称			
頭頂葉		文の復唱		口頭命令	文の復唱			
前頭葉		口頭命令		口頭言語能力	口頭命令			
		書字命令		聴理解	書字命令			
		書字		喚語困難	書字			
			語想起		語想起			
エピソード記憶		単語再生	単語再生	単語再生	単語再生	単語再生(直後・遅延)	単語再生(直後・遅延)	
側頭葉		(直後・遅延)	(直後・遅延)	教示再生	(直後・遅延再生・再認)	持ち物場所再生	単語対連合(直後・遅延)	
			物品再生			道順再生、用事再生	図形対連合(直後・遅延)	
						顔写真再認と氏名再生	図形再生(直後・遅延)	
						線画再認(直後・遅延)	図形再認	
注意遂行	数唱, 算数, 符号	数唱	数唱	連続引き算	連続引き算	見当識(時)	見当識(時)	★
前頭葉		連続引き算	連続引き算	見当識(時)	見当識(時)	見当識(時)	見当識(時)	
頭頂葉		見当識(時)	見当識(時)	見当識(所)	見当識(所)	見当識(所)	見当識(所)	
		見当識(所)	見当識(所)	観念運動	観念運動			
構成	積木, 組合せ	図形複写	図形複写	図形複写	図形複写			★
頭頂葉	(符号)							
視空間認知	絵画完成							
後頭葉	絵画配列							

WAIS-R: ウェクスラー成人知能検査改訂版, MMSE: Mini-Mental State Examination, HDS-R: 改訂長谷川式簡易知能評価スケール, ADAS: Alzheimer's Disease Assessment Scale, CERAD: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, RBMT: リバミード行動記憶検査, WMS-R: ウェクスラー記憶評価検査改訂版, WCST: Wisconsin Card Sorting Test, Stroop: Stroop Test, Trail: Trail Making Test (文献より改変引用)



表3 2型糖尿病における痴呆の相対危険度

	血管性痴呆	アルツハイマー型痴呆
久山町研究(1995) <sup>1)</sup>	2.8(2.6~3.0)*	2.2(1.0~4.9)
Rotterdam study(1997)		M2.3(1.6~3.3)* F1.4(0.9~2.0)
British study(1998)		1.4(1.1~17.0)*
Rotterdam study(1999) <sup>10)</sup>	2.0(0.7~5.6)*	1.9(1.2~3.1)*
New York study(2001)	3.4(1.7~6.9)*	1.3(0.8~1.9)
Honolulu-Asia study(2002)	2.3(1.1~5.0)*	1.8(1.1~2.9)*
Canadian study(2002)	2.0(1.2~3.6)*	1.3(0.8~2.0)

Population-based cohort studyのみRelative risk(95%CI). \* $p < 0.05$

検査を示した。これらの症候と糖尿病のコントロール状況との関連は今のところ明らかでない。また壮年期から初老期の糖尿病患者にみられる認知機能低下は、日常生活に支障をきたす程度のものではないと考えられ、これまで広く注目されることはなかった。

しかし、近年の疫学的研究により、高齢者糖尿病では痴呆の合併が多いことが報告された。表3では高齢者糖尿病と、痴呆の2大原因である血管性痴呆とアルツハイマー型痴呆の合併リスクを相対危険度で示した。1996年の久山町研究にはじまり、いずれの報告でも血管性痴呆の相対危険度は2~3.5程度であり、統計学的な検定でも有意であった。またアルツハイマー型痴呆に関しても、相対危険度は1.3~2.3と高値であり、統計学的に有意とする報告が多い。なかでも、ロッテルダム研究では、インスリン使用者で痴呆の相対危険度が4.3と高いことが指摘されている<sup>5)</sup>。

これらの報告から、現在、高齢者糖尿病の認知機能障害は、痴呆症の早期症状ではないかとの視点から多くの関心を集めている。すなわち、高齢者糖尿病にみられる痴呆症(糖尿病性痴呆症 diabetic dementia)の成因、またその予防についての研究が、現在世界中で進められている<sup>6)</sup>。高齢者糖尿病の管理においては、これまでの血管合併症の進展予防のみならず、脳機能を守る視点が、今後重要であろう。

### 糖尿病患者の脳萎縮と血管病変について

糖尿病における頭蓋内変化については、種々

の検討がなされている。ここでは形態的な変化として、脳の萎縮と深部白質病変について述べたい。

#### 1. 脳萎縮について

加齢に伴う認知機能の低下では、言語性記憶・視覚性記憶の低下、注意力の低下がみられるが、言語能力は比較的よく保存される<sup>7)</sup>。海馬は記憶の形成に重要な部位として知られているが、Morrisonらによると、加齢により神経細胞が減少すると考えられてきた海馬においても、その数はほとんど減少しないと報告している<sup>8)</sup>。すなわち、加齢に伴う記憶力の低下は、単純に神経細胞の脱落だけでは説明できないことを示している。

糖尿病における脳萎縮と認知機能の関係については、数編の臨床研究がみられる。ロッテルダム研究では、糖尿病には至らないインスリン抵抗性を有している健常者で、すでに海馬の特異的な萎縮が認められており、糖尿病患者では海馬に加えて扁桃体の萎縮も認められると報告されている。また食後の高血糖は、記憶障害および海馬の萎縮と相関すると報告されている。以上から推察すると、高インスリン血症やその他インスリン抵抗性に関連するサイトカイン(TNF- $\alpha$ ・アディポネクチンなど)が影響している可能性も検討すべき課題と考える。

#### 2. 深部白質病変について

深部白質病変とは、広義には非皮質病変を指し、狭義には皮質下の白質病変を指す。深部白質病変white matter lesion(WML)の定義としては、頭部MRI画像によりT1強調画像で低~等信号、T2強調およびFLAIR画像で高信号を呈する

領域とされている。深部白質には、皮質間や皮質-基底核などをつなぐ神経線維や神経鞘細胞、血管などが主に存在する。病理学的には、虚血による細胞浮腫や血管周囲腔の拡大などがあり、サイズによってはこれらの鑑別が難しいことがある。また、深部白質病変と区別されるものとして、傍脳室周囲領域に認められるT1低～等信号、T2高信号の病変periventricular high intensity (PVH)がある。

PVHはWMLとともに、認知機能に対する影響が報告されている。WMLについては、解剖学的に脳のどの部分の病変が、どのような認知機能の低下をきたすかについて検討したものはほとんどみられない。しかしWML全体の体積の増加と認知機能障害は相関する<sup>9)10)</sup>。またPVHについても同様に、より程度の強いPVHでは、より認知機能の障害が認められる。わが国では、長寿科学研究班により高齢糖尿病患者を対象とした初めての大規模加入試験が実施されており、そのサブグループの認知機能の検討結果においても、WMLの体積やPVHの病変の程度と認知機能障害の関連が示唆されている<sup>11)</sup>。WMLやPVHが障害する神経線維については、主に前者がshort looped U fiberを、後者がlong tract nerveを障害する。WML・PVHとも認知機能障害をきたしうるが、より後の方が認知機能に対する影響が強いように思われる。その理由として、WMLは点で神経線維を障害しているのに対して、PVHは一定の広がりをもって神経線維を障害していることや、long tract nerveがより障害されやすくまた認知機能に重要な役割を担っていることに起因するのではないかと考える。

糖尿病の重要な血管合併症として、腎症・神経症・網膜症などの細小血管障害と、脳・心臓などの大血管障害がある。糖尿病の脳においては、アテローム血栓性脳梗塞が多く、また小動脈病変であるラクナ梗塞も多い。このため糖尿病における血管性痴呆のリスクも高く、非糖尿病の2.0～3.4倍であると報告されている(表3)。

一方、脳血管障害の危険因子の多くは、アルツハイマー型痴呆の増悪因子でもあることが近年報告されている。分子学的な検討では、脳虚血によりアルツハイマー病の発症にかかわる $\beta$

アミロイド(A $\beta$ )の代謝異常が進行することが示されている。すなわち、脳血管障害はアルツハイマー病に対し相加的に働き、認知機能を低下させるものと考えられている。

### 糖尿病患者の代謝因子の変化について

糖尿病における代謝性因子に起因すると思われる認知機能障害として、図1に示すようなものが考えられる<sup>12)</sup>。ここでは糖尿病とアルツハイマー病との関連、また高血糖、低血糖による神経障害の可能性について触れたい。

#### 1. 糖尿病とアルツハイマー型痴呆の成因について

前述のように糖尿病患者では非糖尿病患者に比べて、およそ1.3～2.3倍程度のアルツハイマー型痴呆の危険度を認めている(表2)。アルツハイマー病は1907年に初老期に発症した女性患者でみられた進行性痴呆の臨床と神経病理が初めて報告された。当初は初老期に発症するものに限られていたものの、現在では老人斑や神経原線維変化などのアルツハイマー病の脳病変をもつ老年痴呆も含めアルツハイマー型痴呆と呼ばれるようになってきている。アルツハイマー病の剖検脳では、老人斑および神経原線維変化の増加がみられる。老人斑を形成する主たる成分はA $\beta$ であり、これは40～42個のアミノ酸からなるペプチドである。A $\beta$ は正常の脳でも産生されているが、A $\beta$ の除去機構が正常に作動しなくなり、病的な沈着が生じていると考えられている。これまで重合したA $\beta$ が神経細胞に沈着することにより神経細胞死をひき起こすと考えられていた。しかし最近では神経細胞死をきたす以前から神経細胞のシナプスの障害をきたし、記憶障害が生じると考えられており、この時、神経毒性を有するA $\beta$ は重合して沈着したアミロイド線維ではなく、A $\beta$ のオリゴマーであると考えられている<sup>13)</sup>。A $\beta$ オリゴマーの分解・除去にはA $\beta$ の分解酵素であるinsulin degrading enzyme (IDE)<sup>14)</sup>、またはネプリライシン<sup>15)</sup>などの作用、また脳細血管を介した排泄機構が関与する<sup>16)</sup>。IDEは本来インスリンを分解する酵素として発見され、肝臓、赤血球のほか中枢神経系にも多く発現している<sup>17)</sup>。中枢神経系ではインスリンのほか、A $\beta$ の代謝を

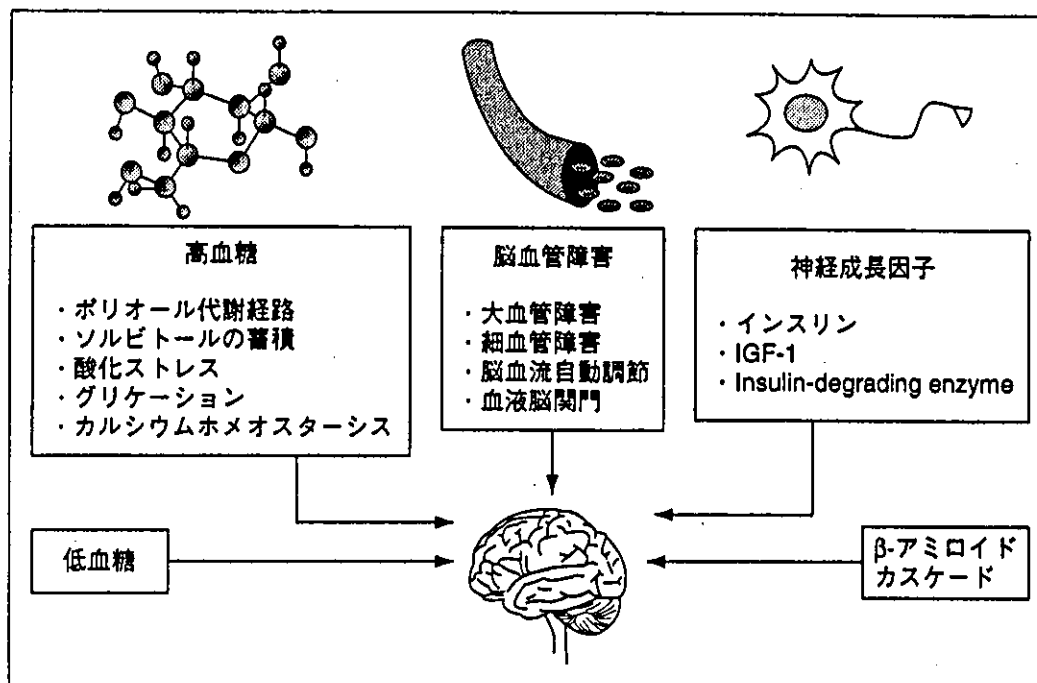


図1 糖尿病の認知機能に影響する因子 (文献<sup>12)</sup>より改変引用)

担っていると考えられる。一方、糖尿病患者において、インスリン使用者では経口血糖降下薬を使用している患者よりアルツハイマー型痴呆の合併頻度が高いという報告がある<sup>10)</sup>。これらの知見から、脳内でインスリン濃度が増加すると、IDEを競合阻害することによりβアミロイド分解が抑制され、その結果βアミロイドの蓄積が促されるのではないかという仮説が提唱されている。この仮説に基づき、現在、精力的に分子生物学的研究が進められている。

糖尿病とアルツハイマー病の合併の成因については、IDE仮説のほかにもglycogen synthase kinase(GSK-III)とタウ蛋白過剰リン酸化との側面、またadvanced glycation end products(AGE)の関与、また酸化ストレスの関与(後述)等が考えられている。

### 2. 高血糖

糖尿病の血糖コントロールが不良であると、脳も慢性的な高血糖に曝される。高血糖状態が長く続くと、脳でも非酵素的な蛋白の糖化反応が進み、その結果ポリオール代謝経路を介して酸化ストレスの原因となる脂肪の過酸化やフリーラジカルの増加が引き起こされる。これらの酸化ストレスは、脳でも神経細胞の虚血や神経細胞のアポトーシスの誘因となることが報告され

ている<sup>18)~22)</sup>。一方、アルツハイマー病脳では、非酵素的糖化蛋白に対する受容体(RAGE)が増加しているとする報告もあり<sup>23)</sup>、これが老人斑の形成を増加させると考えられる。

また高血糖を改善することにより、注意・集中力や学習能力が一部改善するという報告もみられる<sup>24)</sup>。一般に高齢者糖尿病では、低血糖の予防や慢性血管合併症の発生年数と余命との比較などから、血糖はやや高めにコントロールされることが多い。高齢者糖尿病の脳を守るという視点から、低血糖は可及的に避けるべきであるが、同時にできるだけ高血糖は是正する必要があると考えられる。しかし、どの程度の血糖コントロールが許容されるかについて、いまだエビデンスはみられない。今後、より大規模な前向き介入研究での解析が必要であろう。

### 3. 低血糖

高齢者糖尿病において、インスリンや経口血糖降下薬を用いて治療する際に、注意すべき副作用として低血糖がある。とくに高齢者糖尿病では、低血糖による動悸・冷汗などの交感神経症状をきたさない無自覚低血糖がしばしばみられ、低血糖が遷延するため認知障害の原因となる。

われわれは以前、成熟した神経細胞は、正常状態では主にグルコースをエネルギー源として

使用しているが、そのなかでも海馬、大脳基底核、大脳皮質などの神経細胞は小脳や脳幹の神経細胞に比べて低酸素、低グルコースに弱いことを示した<sup>25)</sup>。このため低血糖が遷延したり、繰り返されたりすると、海馬や辺縁系の記憶回路が障害され、記憶・注意などの脳機能障害をきたす。臨床研究では、5回以上の重症低血糖を経験すると認知機能が低下しやすいという報告<sup>26)</sup>、1回の重症低血糖でも、3日後まで注意力低下し1か月後までうつ状態が続くという報告<sup>27)</sup>、そのほかにも低血糖と認知機能障害の関係が多数報告されている<sup>28)~29)</sup>。いずれにしても低血糖は、中枢神経機能の維持に不利であり、とくに高齢者糖尿病では可及的に避けるべきである。

## 文 献

- 1) 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.
- 2) Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomized double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998 ; 352 : 1347.
- 3) Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003 ; 163 : 1069.
- 4) Strachen MW, Ewing FM, Deary IJ, et al. Is type 2 diabetes associated with an increased risk of cognitive dysfunction? A critical review of published studies. *Diabetes Care* 1997 ; 20 : 438.
- 5) Stolk RP, Breteler MM, Ott A, et al. Insulin and cognitive function in an elderly population. The Rotterdam Study. *Diabetes Care* 1997 ; 20 : 792.
- 6) 櫻井 孝. 高齢者糖尿病と認知機能障害. *Diabetes Frontier* 2002 ; 13 : 337.
- 7) 高山 豊. 痴呆の早期発見のためのスクリーニング検査に求められる条件. *老年精神医学会雑誌* 2003 ; 14 : 13.
- 8) Morrison JH, Hof IR. Life and death of neurons in aging brain. *Science* 1997 ; 278 : 412.
- 9) Ott A, Stolk RP, Hofman A, et al. Association of diabetes mellitus and dementia : the Rotterdam study. *Diabetologia* 1996 ; 39 : 1392.
- 10) Ott A, Stock RP, van Harskamp F, et al. Diabetes Mellitus and the risk of dementia. The Rotterdam Study. *Neurology* 1999 ; 53 : 1937.
- 11) 明寿太一, 櫻井 孝, 横野浩一, ほか. 高齢者糖尿病の認知機能の変化に関する前向き介入研究(会). *糖尿病* 2004 ; 47 Suppl 1 : s-171.
- 12) Willem HG, Greet JB. Cognition and synaptic plasticity in diabetes mellitus. *Trends Neurosci* 2000 ; 23 : 542.
- 13) Walsh DM, Klyubin I, Fadeeva JV, et al. Natural secreted oligomers of amyloid  $\beta$  protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation *in vivo*. *Nature* 2002 ; 416 : 535.
- 14) Kurochkin IV, Goto S. Alzheimer's  $\beta$ -amyloid peptide specifically interacts with and is degraded by insulin degrading enzyme. *FEBS Lett* 1994 ; 345 : 33.
- 15) Iwata N, Tsubuki S, Takaki Y, et al. Metabolic regulation of brain A $\beta$  by neprilysin. *Science* 2001 ; 292 : 1550.
- 16) Weller RO, Yow HY, Preston SD, et al. Cerebrovascular disease is a major factor in the failure of elimination of Abeta from the aging human brain : implications for therapy of Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci* 2002 ; 977 : 162.
- 17) Akiyama H, Yokono K, Shii K, et al. Natural regulatory mechanisms of insulin degradation by insulin degrading enzyme. *Biochem Biophys Res Commun* 1990 ; 16 : 1325.
- 18) Ceriello A, Quatraro A, Guigliano D. Diabetes mellitus and hypertension : the possible role of hyperglycemia through oxidative stress. *Diabetologia* 1993 ; 36 : 265.
- 19) Mercuri F, Quagliaro L, Ceriello A. Oxidative stress evaluation in diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2000 ; 2 : 589.
- 20) Lipinski B. Pathophysiology of oxidative stress in diabetes mellitus. *J Diabetes its Complicat* 2001 ; 15 : 203.
- 21) Opara EC. Oxidative stress, micronutrients, diabe-

- tes mellitus and its complications. *J R Soc Health* 2002 ; 122 : 28.
- 22) Sima AAF. New insights into the metabolic and molecular basis for diabetic neuropathy. *Cell Mol Life Sci* 2003 ; 60 : 2445.
- 23) Yan SD, Chen X, Fu J, et al. RAGE and amyloid- $\beta$  peptide neurotoxicity in Alzheimer's disease. *Nature* 1996 ; 382 : 685.
- 24) 荒木 厚. 高齢者糖尿病の管理のあり方. *内分泌・糖尿病科* 2003 ; 16 : 305.
- 25) Sakurai T, Yang B, Takata T, et al. Synaptic adaptation to repeated hypoglycemia depends on the utilization of monocarboxylates in guinea pig hippocampal slices. *Diabetes* 2002 ; 51 : 430.
- 26) Langan SJ, Deary IJ, Hepburn DA, et al. Cumulative cognitive impairment following recurrent severe hypoglycemia in adult patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabetologia* 1991 ; 34 : 337.
- 27) Strachan MW, Deary IJ, Ewing FM, et al. Recovery of cognitive function and mood after severe hypoglycemia in adults with insulin-treated diabetes. *Diabetes Care* 2000 ; 23 : 305.
- 28) Bale RN. Brain damage in diabetes mellitus. *Br J Psychiatry* 1973 ; 122 : 337.
- 29) Deary IJ, Crawford JR, Hepburn DA, et al. Severe hypoglycemia and intelligence in adult patients with insulin-treated diabetes. *Diabetes* 1993 ; 42 : 341.

\* \* \*

日本臨牀 62 卷 増刊号 4 (2004 年 4 月 28 日発行) 別刷

# 痴呆症学 (3)

— 高齢社会と脳科学の進歩 —

痴呆の疫学的事項

我が国と諸外国の疫学的統計の比較

浦上克哉<sup>1</sup> 涌谷陽介<sup>2</sup> 楠見公義<sup>2</sup> 足立芳樹<sup>2</sup> 中島健二<sup>2</sup>

## 我が国と諸外国の疫学的統計の比較

Comparison of epidemiological data between Japan and other countries

浦上克哉<sup>1</sup> 涌谷陽介<sup>2</sup> 楠見公義<sup>2</sup> 足立芳樹<sup>2</sup> 中島健二<sup>2</sup>**Key words** : Alzheimer 病, 危険因子, 両親の出生時年齢, 遺伝子多型, エストロゲンレセプター

## はじめに

これまで薬物治療のなかった Alzheimer 病 (AD) にも塩酸ドネペジル (商品名アリセプト) が我が国でも発売され, 痴呆症も治療の時代に入ってきた。現在, 塩酸ドネペジルの有効性に関する報告が多くなされてきている<sup>1,2)</sup>。また, 原因究明へのアプローチとして, 近年分子生物学的手法の進歩により遺伝子レベルの重要な知見が得られ, 根本的治療が可能となり得るような薬剤の開発が試みられている。一方疫学調査は, 病気の実態を把握し発症要因を探るのに有用な方法である。

本稿では, AD に関する疫学研究について概説する。

## 1. 痴呆症の頻度, 病型別頻度

我が国と欧米における 65 歳以上在宅高齢者の老年期痴呆の有病率を表 1 に示す。従来の我が国における老年期痴呆の有病率は軽度例を含めて約 4-6%, 中等度以上に限ると約 2-3% の範囲にある。大都市における無作為抽出調査においても, 地域における悉皆調査においてもおおむね一致した結果であった。欧米では, 我が国に比較してデータが少なく数値にばらつきがある。Kay らのデータも中等度以上に限れば他

の報告とほぼ一致しており, 欧米も約 4-7% で我が国の結果と大差がないものと考えられた。しかし, 近年老年期痴呆は著しく増加してきており, 鳥取県大山町のデータでも 2000 年度調査では有病率が 7.3% となってきた<sup>3)</sup>。また, 朝田は利根プロジェクトの研究で, 痴呆症の有病率が 10% と報告している<sup>4)</sup>。人口の高齢化に伴い我が国の痴呆症患者数は著しい増加をしているものと思われる。

病型別にみると, 従来我が国では脳血管性痴呆 (VD) が多かったが, AD が多くなってきている。鳥取県大山町での結果では 1990 年の時点から VD より AD が多くなり<sup>5)</sup>, 2000 年の調査でも同様の傾向が維持されていた<sup>3)</sup>。これは東京都での調査でも同様の傾向を示しており, 我が国でも欧米と同様に AD が有意に多くなってきていることは間違いないことと考えられる。ただし, 臨床病理学的検討などから我が国では VD が過剰診断されているという指摘を受けて, 最近その反省から積極的に AD と診断するようになり, その結果として AD が増えたのではないかという疑いももたれていた。すなわち, AD が本当に増えているのか? それとも診断法の変化や診断技術の進歩から見かけ上増えたように見えるのか? という疑問である。しかし, これについては鳥取県大山町における経年変化

<sup>1</sup>Katsuya Urakami: Section of Environment and Health Science, Department of Biological Regulation, School of Health Science, Faculty of Medicine, Tottori University 鳥取大学医学部保健学科生体制御学講座環境保健学分野 <sup>2</sup>Yosuke Wakutani, Masayoshi Kusumi, Yoshiki Adachi, Kenji Nakashima: Department of Neurology, Institute of Neurological Sciences 同付属脳幹性疾患研究施設脳神経内科部門

表 1 老年期痴呆の有病率の比較

調査地域	報告者	調査年	サンプル数	有病率(%)		
				軽度	中等度以上	合計
我が国の報告						
東京都	長谷川ら	1973	4,716	1.5	3.0	4.5
横浜市	柄沢ら	1982	2,287	2.6	2.2	4.8
大阪府	西村ら	1983	1,983	1.9	2.4	4.3
鳥取県大山町	高橋ら	1980	1,236	1.0	3.4	4.4
鳥取県大山町	Urakamiら	1990	1,626	1.8	3.1	4.9
鳥取県大山町	涌谷ら	2000	1,823	3.4	3.9	7.3
鳥取県岸本町	高橋ら	1984	943	0.9	2.8	3.7
鳥根県海士町	高橋ら	1984	753	0.5	1.9	2.4
福岡県星野村	福岡精神 保健センター	1983	782	1.4	2.1	3.5
諸外国の報告						
スコットランド	Primorose	1960	222	—	4.5	4.5
イングランド	Kay	1960	505	5.7	5.6	11.3
フィンランド	Sulkava	1980	1,880	—	6.7	6.7
USA(Baltimore)	Folstein	1985	590	—	6.1	6.1

表 2 Alzheimer 型痴呆と脳血管性痴呆の割合の比較

調査地域	報告者	調査年	症例数	AD			AD/VD
				(%)	VD (%)	その他	
我が国の報告							
東京都	長谷川ら	1973	182	25.8	59.9	14.3	1:2.3
横浜市	柄沢ら	1982	101	21.8	34.7	43.5	1:1.6
大阪府	西村ら	1983	59	36.8	52.6	10.6	1:1.4
鳥取県大山町	高橋ら	1980	59	40.7	49.2	10.1	1:1.2
鳥取県大山町	Urakamiら	1990	80	50.0	37.8	12.2	1:0.8
鳥取県大山町	涌谷ら	2000	122	48.1	36.4	15.5	1:0.8
鳥取県岸本町	高橋ら	1984	35	34.3	48.6	17.1	1:1.4
鳥根県海士町	高橋ら	1984	18	50.0	22.2	27.8	1:0.4
福岡県星野村	福岡精神 保健センター	1983	56	28.6	48.2	23.2	1:1.7
諸外国の報告							
イングランド	Kay	1960	31	42.0	39.0	19.0	1:0.9
フィンランド	Sulkava	1980	135	53.7	40.3	6.0	1:0.8
USA(Baltimore)	Folstein	1985	36	32.8	45.9	21.3	1:1.4

の検討から、答えは明らかにされている。鳥取県大山町では、同一地区において同一方法(診断基準を変えずに施行)で疫学調査を実施した<sup>35)</sup>。この結果、表2のごとくADが明らかに増加していた。すなわち、ADの増加は見かけ上のものではなく、実際に増えてきている。

## 2. 多民族、多国間比較疫学研究

アメリカで行われた多民族間比較研究では、老年期痴呆の有病率が白人よりも黒人やヒスパニックに多いとされているが、本当に人種差によるものか教育、社会文化、遺伝的背景によるものか明らかになっていない。



表3 多国間疫学研究

	診断基準	年齢	性	有病率		
				全体	AD	VD
Ni-Hon-Sea						
Japanese (Hiroshima)	DSM-3-R	65+	T	7.2	3.3	1.9
			M	6.4	2.0	2.0
			F	7.4	3.8	1.8
Japanese American (Honolulu)	DSM-3-R	70+	M	9.3	5.4	4.2
Japanese American (Seattle)	DSM-3-R	65+	T	6.3	3.5	1.4
Indianapolis-Ibadan						
African American (Indianapolis)	ICD-10	65+	T	8.24	6.24	—
Yoruba (Ibadan)	ICD-10	65+	T	2.29	1.41	—

日本人、日系人を対象とした多国間比較研究ではシアトル、ホノルル、広島で、CASI (Cognitive Abilities Screening Instrument) という痴呆スクリーニング法を用いて、共通の方法論で疫学調査が行われている(表3)。更に Ni-Hon-Sea 研究では、診断の一致度を高めるためのワークショップが開かれており、これまで有病率の違いを説明する際、常に問題とされていた診断方法による相違を排除し、より精度の高い国際比較になるような努力が行われている。広島における調査報告によると、AD が全体の3.3%、VD 1.9%でADの有病率がVDより多く、最近の我が国の疫学調査結果とおおむね一致していた<sup>9)</sup>。

### 3. 疫学調査に基づく危険要因の検討

ADの危険因子については多くの検討がなされ、加齢、頭部外傷、ADの家族歴、アルミニウムの摂取、母親の高齢出産、Down症候群(DS)、アポリポ蛋白E4(アポE4)などが報告されている。

DSの脳には老人斑や神経原線維変化がみられ、40歳以上になるとAD様の痴呆を生じることが知られている。Cohenら<sup>9)</sup>はDSと同様にADでも母親の高齢出産が多いことを報告したが、結論が得られていなかった。著者らは山陰地方の3地区(鳥取県大山町、鳥取県岸本町、

島根県海士町)においてAD患者の出生時の両親の年齢を調べた結果、ADでは対照群とVDに比較して有意に高値を示す結果を得た<sup>9)</sup>。今日までに報告されている文献を表4にまとめたが、有意差を示した報告と有意差を示さなかった報告が半々である。しかし、ADの両親の出生時年齢は対照群の年齢の平均値と比較すると全報告で高値を示していることがわかる。今後遺伝子異常や遺伝子多型を加味した更なる検討が必要と思われるが、両親の高齢出産はADの危険因子の一つと考えられる。

喫煙については、ShalatらがADの危険因子である可能性を最初に指摘した。しかし、著者らの山陰地方での調査ではAD患者の大多数が非喫煙者(83.1%)であり、喫煙がADの危険因子ではない可能性を報告した<sup>9)</sup>。その後ヨーロッパ共同体より、非喫煙者の方がADに対して高い危険度があるとする報告がなされた。彼らは、喫煙量が増えるとADの相対危険度が減少し、ニコチンがAD発症に防御的に働いているのではないかと考えている。しかし、非喫煙者の方がADに対する高い危険度がある理由として受動喫煙の可能性もあり、結論の解釈は慎重にすべきものとする。

ADの発症・進展の防御因子として注目されているものはエストロゲンと非ステロイド性抗炎症剤(NSAIDs)がある。エストロゲンの場合

表4 両親の出生時年齢の比較

報告者	母年齢	父年齢	調査対象・方法など
我が国の報告			
Urakamiら (1989)	+2.7*	+5.2*	日本での悉皆調査 戸籍調査
諸外国の報告			
Cohenら (1982)	+8.5*	—	ワシントン州での疫学調査 アンケート調査
Whalleyら (1982)	+2.0*	+2.4*	剖検例での検討 結婚年齢から計算
Corkinら (1983)	+0.3	+1.4	院内調査 患者, 親類からの聞き取り調査
Englishら (1985)	OR=1.4 40以上/25以下		院内調査 アンケート調査
Whiteら (1986)	+1.6	+1.3	剖検例での検討 政府記録と家族からの聞き取り調査
Amaducciら (1986)	OR=4.67*	OR=4.50	イタリア7都市での疫学調査 アンケート調査
Gravesら (1990)	+0.6	+2.0	院内調査 家族からの聞き取り調査
Clarnettaら (1992)	+2.6	+3.2	院内調査 家族, 親族からの聞き取り調査
Bertramら (1998)	+3.1*	+1.4	遺伝子異常の有無を考慮 MIRAGEの一部として施行

年齢の数字は対照群出生時の両親の年齢の平均値との差

\*有意差ありを示す, OR: オッズ比(規約はその下に記載)

MIRAGE: Multi Institutional Research in Alzheimer Genetic Epidemiology

女性のみでの検討であるが, エストロゲンを使用している女性に比して使用していない女性では有意にADの有病率が高いことが示された。当初, エストロゲンを使用している群の知的水準がもともと高いことがバイアスとなっていたのではないかといわれていたが, 幾つかの追試研究によりエストロゲンのADの発症・進展抑制効果が指摘されていた。我が国でもエストロゲンをADの治療薬として用いて, 認知機能改善効果があることが報告されている。欧米での最近の大規模前向き研究では, エストロゲンの補充療法がADのリスクを減じるとの結果が報告されている<sup>10</sup>。作用機序としては, 神経保護作用, 抗酸化作用, 抗炎症作用, コリンアセチルトランスフェラーゼの活性亢進作用, 脳内糖利用率の改善などが示唆されていたが, エストロゲン自体がアミロイドβ蛋白の産生を抑え

るとの報告もなされている<sup>11</sup>。エストロゲンレセプターをはじめとするエストロゲン関連分子がADの発症・進展に関与している可能性があり, 著者らのグループはエストロゲンレセプターα遺伝子のイントロン多型がADの発症のリスクとなることを報告した<sup>12</sup>。その後, 欧米から追試した報告がなされ<sup>13</sup>, エストロゲンレセプターα遺伝子多型はADの遺伝的危険因子として重要な可能性が考えられる。

関節リウマチや, らい病患者にはADが少ないとする疫学調査を受けてNSAIDsの使用の有無についての疫学調査がなされ, NSAIDs常用者にはADが少ないことが示された。欧米の最近の後ろ向き研究ではあるが大規模調査において, NSAIDsは確かにADに防御の効果をもつが, すべてのNSAIDsが有効ではなく, 非アスピリン系のNSAIDsのみ統計的に有意な改善を

示したと報告している<sup>14)</sup>。NSAIDsの種類により有効性の差異がある可能性も今後検討されなければならない問題と思われる。我が国ではNSAIDsは貼付薬も含めると関節リウマチに限らず老年者の腰痛や関節痛に一般的に使用されるようになっており、今後の検討が待たれるところである。涌谷らはNSAIDs常用者が、NSAIDsの服用を中断したことで痴呆症状が比較的急速に進行したと考えられるAD症例を報告している<sup>15)</sup>。このような臨床例も少なくないと考えられ、詳細な臨床観察が求められるところである。

ADの発症・進展の防御因子が明らかにできれば、予防ということが可能となり、治療法開発と同様に重要な研究分野と考えられる。

#### 4. 疫学調査に基づく遺伝子レベルの検討

アミロイドβ蛋白前駆体(APP)遺伝子の点突然変異が報告され、APP717 Val→Ileの変異が日本人には多いとされている。鳥取県大山町(人口7,749人)において疫学調査で診断したAD 42例を対象としてAPP717の点突然変異を検討したところ、変異を有する例は全くなかった。このことから、APP717変異は欧米人より日本人に多いが、かなりまれな変異であると考えられた。現在孤発性ADの遺伝的危険因子と

してアポE4が同定されているが、そのほかの危険因子の発見が思うように進んでいない。当然アポEよりパワーは落ちるわけであるから、バイアスが大きいと有意差が出なくなる。このことから、遺伝子頻度や多型の検討には一定地域集団における正確な頻度の解析が不可欠と思われる。

#### おわりに

これまで薬物治療のなかったADにも塩酸ドネベジル(商品名アリセプト)が我が国でも発売され、痴呆症も治療の時代に入ってきた。近年の疫学調査から老年期痴呆は著しく増加し、病型も従来我が国で多かったVDに代わってADが多くなってきていることが明らかにされ、早期発見、早期治療の重要性が強く認識されるようになってきている。ADの危険因子や発症・進展の防御因子が明らかになれば、治療と同様に予防の可能性も生じてくる。遺伝子レベルの異常が明らかにされてきているが、遺伝子頻度や多型の正確な解析に遺伝疫学が重要な役割を果たすと考えられる。疫学研究は、単なる病気の頻度を明らかにするだけではなく、遺伝子レベルの解析から治療、予防に至る重要な学問研究であり、ADにおいても大きな貢献をもたらすことを期待する。

#### ■ 文 献

- 1) 浦上克哉ほか：アルツハイマー病における塩酸ドネベジル(アリセプト)の使用経験；絵の描けるようになった著効例の報告。新薬と臨床 37: 1087-1091, 2000.
- 2) 浦上克哉ほか：アルツハイマー病における塩酸ドネベジルの有効性とアセチルコリンエステラーゼ及びアセチルコリンレセプター遺伝子多型との関連の検討。内科専門医会誌 14: 424-428, 2002.
- 3) 涌谷陽介ほか：鳥取県大山町における2000年度痴呆性疾患疫学調査。Dementia Japan 15: 140, 2001.
- 4) 朝田 隆：厚生労働科学研究費補助金効果的医療技術の確立推進臨床研究事業「痴呆性疾患の危険因子と予防介入に関する研究」平成14年度総括・分担研究報告書, p1-4, 2003.
- 5) Urakami K, et al: Epidemiologic and genetic studies of dementia of the Alzheimer type in Japan. Dement Geriatr Cogn Disord 9: 294-298, 1998.
- 6) Larson EB, et al: Standardization of the clinical diagnosis of dementia syndrome and its subtypes in a cross-national study: The Ni-Hon-Sea experience. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 53: M313-319, 1998.
- 7) Cohen D, et al: Alzheimer's disease and maternal age. J Am Geriatr Soc 30: 656-659, 1982.
- 8) Urakami K, et al: A community-based study of parental age at the birth of patients with dementia of the Alzheimer type. Arch Neurol 46: 38-39, 1989.
- 9) Urakami K, et al: Is smoking a risk factor in Alzheimer's disease? Neurology 38: 1503-1504,

1988.

- 10) Zandi PP, et al: Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: the Cache County study. *JAMA* 6: 2123-2129, 2002.
- 11) Xu H, et al: Estrogen reduces neuronal generation of Alzheimer beta-amyloid peptides. *Nat Med* 4: 447-451, 1998.
- 12) Isoe K, et al: Genetic association of estrogen receptor gene polymorphism with Alzheimer's disease. *Alzheimer Research* 3: 195-197, 1997.
- 13) Combarros O, et al: Candidate gene association studies in sporadic Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 14: 41-54, 2002.
- 14) Landi F, et al: Non-steroid anti-inflammatory drug (NSAIDs) use and Alzheimer disease in community-dwelling elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 11: 179-185, 2003.
- 15) 涌谷陽介ほか: 慢性関節リウマチを合併した Alzheimer 型老年痴呆症の 2 症例の検討. *神経内科* 43: 367-369, 1995.