

糖尿病の疫学：久山町研究

向井，直子
九州大学大学院医学研究院環境医学分野

清原，裕
九州大学大学院医学研究院環境医学分野

<https://doi.org/10.15017/19870>

出版情報：福岡醫學雜誌. 102 (5), pp.175-184, 2011-05-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：

総 説

糖尿病の疫学：久山町研究

九州大学大学院医学研究院 環境医学分野

向 井 直 子, 清 原 裕

はじめに

近年、糖尿病患者が世界的規模で増加し注目を集めている。生活習慣の欧米化が急速に進むわが国では、その増加傾向がとくに著しく、医学的・社会的に大きな問題となりつつある。糖尿病は大血管障害や細小血管障害に基づくさまざまな合併症を引き起こし、生活の質 (quality of life) や生命予後に深刻な影響を与える。しかし、最近の報告によれば、糖尿病はさらに多くの疾病と関わることが明らかになりつつある。糖尿病とその合併症は加齢とともに増えることから、高齢人口が急増しているわが国において、その現状を把握し予防策を講じることは、国民の健康を守る上で最も重要な課題の一つといえよう。そこで本稿では、福岡県久山町において長年にわたり継続中の疫学調査 (久山町研究) の成績より、わが国の地域住民における糖尿病有病率の時代的变化、その発症要因および予後について検討する。

I. 糖尿病有病率とその時代的变化

久山町は福岡市の東に隣接する人口約 8,000 人の比較的小さな町である。この町の年齢・職業構成は過去 40 年間にわたり全国平均とよく一致しており、住民の栄養摂取状況も国民健康・栄養調査の成績とほとんど変わらない。つまり、久山町住民は偏りのほとんどない標準的な日本人のサンプル集団といえる。

この久山町の地域住民を対象に、糖尿病有病率の時代的变化を検討してみよう。この町で、1961 年、1974 年、1988 年、2002 年に行われた循環器健診を受診した 40 歳以上の住民 (受診率 78~90%) の成績を用いて、糖尿病と impaired fasting glycemia (IFG) および impaired glucose tolerance (IGT) にほぼ対応する耐糖能異常の頻度を比較しその時代的变化を検証した。その結果、耐糖能異常の頻度は 1961 年では男性 11.6%、女性 4.8% であったが、2002 年にはそれぞれ 54.5%、35.5% と大幅に上昇した (図 1)¹⁾。1988 年と 2002 年の健診では、40~79 歳の受診者のほぼ全員に 75g 経口糖負荷試験 (OGTT) を用いて耐糖能レベル (1988 年の WHO 基準) を正確に判定している。その成績をみると、糖尿病の頻度は 1988 年では男性 15.0%、女性 9.9% であったが、2002 年ではそれぞれ 23.6%、13.4% に増加した (図 2)。一方、IGT の頻度は男性では 19.2% から 21.6% に、女性では 18.8% から 21.3% に、IFG の頻度もそれぞれ 8.0% から 14.7%、4.9% から 6.6% に上昇した。つまり、最近の地域住民の中高年では糖尿病、IGT、IFG のいずれも増加し、男性の約 6 割、女性の約 4 割がなんらかの耐糖能異常を有すると考えられる。

II. 糖尿病診断基準の検証

1. 血糖値レベルと糖尿病網膜症の関係

日本糖尿病学会の OGTT に基づく糖尿病の診断基準は、1990 年代後半に改定された米国糖尿病協会 (American Diabetes Association, ADA) および WHO の診断基準に準じている。これらの診断基準は、エジプト人²⁾、米国ピマ・インディアン³⁾、第 3 次米国国民栄養調査 (National Health and Nutrition Ex-

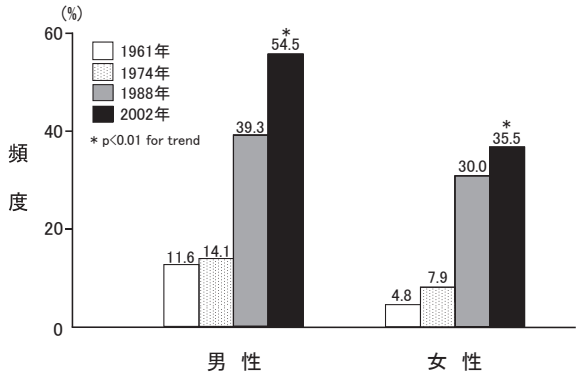


図1 耐糖能異常の頻度の時代的变化
久山町4集団の断面調査, 40歳以上, 年齢調整
(文献1より引用改変)

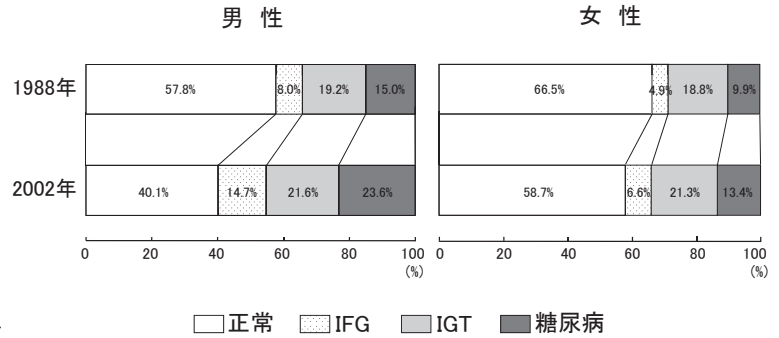


図2 耐糖能異常の頻度の時代的变化
1988年(2,490名)と2002年(2,779名)の比較, 40-79歳

amination Survey III, NHANES III)の対象者⁴⁾など主に欧米の一般住民を対象とした横断研究において, 糖尿病網膜症が出現する血糖値レベルから策定されている. しかし, このような海外の疫学データを生活環境要因や遺伝的背景が異なる日本人にそのまま適用することは慎重であるべきで, わが国の一般住民を対象にした疫学調査において検証すべきと考えられる. そこで久山町における糖尿病網膜症の有病率調査の成績を用いて, 糖尿病を診断する上で最も適切な空腹時および糖負荷後2時間血糖値レベルを検討した.

1998年に行われた久山町の循環器健診では, 40~79歳の男女住民1,637名を対象にOGTTとともに九州大学の眼科医が眼科健診を行い, 対象者全員の両眼を散瞳したうえで糖尿病網膜症の有無を判定した. 糖尿病網膜症は高血圧性網膜症やその他の疾患で見られるような出血や白斑のみの場合は除外し, 糖尿病網膜症に特異的な毛細血管瘤の存在から網膜症ありと診断した. そして, 空腹時および糖負荷後2時間血糖値, ヘモグロビン(Hb)A_{1c}の各レベルの10分位で対象者を10群に分け, 糖尿病網膜症の有病率を比較した. その結果, 空腹時血糖値レベル別の検討では, 網膜症は第8分位の103-107mg/dlのレベルまでほとんど認めなかったが, その有病率は第9分位の108-116mg/dlのレベルから上昇しはじめ, 第10分位の117mg/dl以上のレベルで急峻に増加した(図3)⁵⁾. 同様に糖負荷後2時間血糖値レベル別にみると, 網膜症の有病率はやはり第9分位の157-199mg/dlのレベルから立ち上がりはじめ, 第10分位の200mg/dl以上のレベルで急激に高くなった. HbA_{1c}については, 第10分位の5.8%以上のレベルで網膜症の有病率が急上昇した.

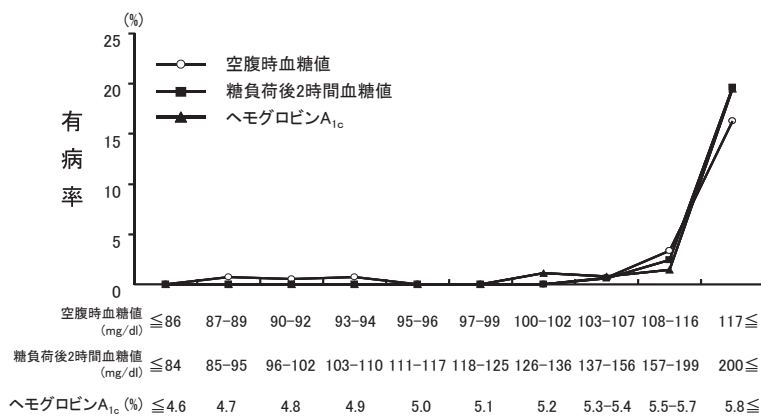


図3 空腹時および糖負荷後2時間血糖値とヘモグロビンA_{1c}の10分位別にみた糖尿病網膜症の有病率
久山町男女 1,637名, 40-79歳, 1998年

(文献5より引用改変)

さらに receiver operating characteristic (ROC) 曲線を用いて, 糖尿病網膜症の存在を最もよく予測するうえで最適な血糖値およびHbA_{1c}のカットオフ値を求めると, 空腹時血糖値では116mg/dlで感度86.5%, 特異度87.3%, ROC曲線下面積90.0%といずれも高く, 判別力が高かった⁵⁾. 同様に, 糖負荷後2時間値では200mg/dlが, HbA_{1c}では5.7%が最もよく網膜症の存在を予測し, いずれも空腹時血糖値とほぼ同等の感度, 特異度, ROC曲線下面積の値を示した.

2. 空腹時と糖負荷後2時間血糖値の関係

次に、1988年と2002年にOGTTを受けた40～79歳の久山町住民それぞれ2,421名と2,698名を対象に、空腹時血糖値と糖負荷後2時間血糖値の関連を検討した。その結果、両者の関係は2次曲線を呈して、糖負荷後2時間血糖値200mg/dlに対応する空腹時血糖値は1988年の集団では112mg/dl、2002年の集団では113mg/dlであった(図4)⁶⁾。さらに、ROC曲線を用いて、糖負荷後2時間血糖値200mg/dlに最もよく対応する空腹時血糖値を検討すると、いずれの集団でもその値は112mg/dlであった。つまり、日本人では、糖負荷後2時間血糖値に対応する空腹時血糖値は現在の糖尿病診断の基準値である126mg/dlよりもさらに低い110mg/dlあたりにあり、この関係は過去20年間ほとんど変わらないといえる。

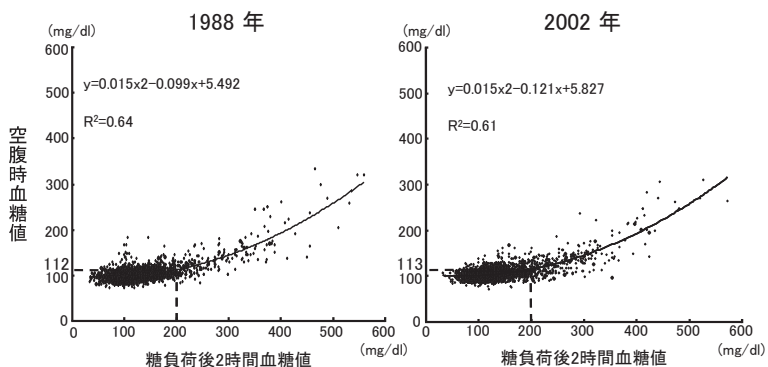


図4 空腹時血糖値と糖負荷後2時間血糖値の関連
久山町第3集団2,421名(1988年)と第4集団2,698名(2002年)、
40-79歳

(文献6より引用改変)

久山町では、糖尿病網膜症は糖負荷後2時間血糖値では200mg/dlあたりから出現し、従来の糖尿病の診断基準に一致する。しかし、空腹時血糖値については、現在の糖尿病の診断基準である126mg/dlより低いレベルから網膜症が現れた。このことは、糖負荷後2時間血糖値に対応する空腹時血糖値レベルを検討した結果と一致している。すなわち、日本人では、糖尿病を診断するうえでの空腹時血糖値の基準値はADAやWHOの診断基準より低いレベルにあると考えられる。

III. 糖尿病の発症要因

2型糖尿病はその発症にインスリン分泌不全およびインスリン抵抗性が密接に関連している。近年わが国では、食生活を含めた生活習慣の欧米化が進み、それに伴い肥満が急増しているが、これがインスリン抵抗性の増大とともに糖尿病の増加をもたらした大きな要因と推定されている。そこで、久山町の追跡調査の成績から、インスリン抵抗性に関連するマーカーやメタボリックシンドローム(MetS)とインスリン分泌不全をきたすと考えられる遺伝的要因が糖尿病発症に与える影響について検討した。

1. 炎症反応

近年、炎症が糖尿病発症に関与することが明らかになりつつある⁷⁾。この問題を地域住民において検討するために、1988年の久山町の健診受診者(40歳～79歳)のうち糖尿病がなく炎症マーカーの高感度C反応性蛋白(CRP)を測定した1,759名を10年間追跡した。対象者をCRPレベルの3分位で3群に分け、年齢、糖尿病家族歴、空腹時インスリン値、body mass index(BMI)、血清総コレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪、収縮期血圧、喫煙、飲酒、運動で調整した多変量解析を行ったところ、CRPレベルが上昇するとともに糖尿病の発症リスクは増加し、CRP低値群に対するCRP高値群の糖尿病発症の相対危険は男性2.6、女性2.3でともに有意に高かった(図5)⁸⁾。つまり、CRPの上昇すなわち炎症は糖尿病発症の独立した有意な危険因子と考えられる。炎症はtumor necrosis factor(TNF)- α などの炎症性サイトカインを介してインスリン抵抗性を惹起し、血糖値を上昇させるといわれている⁹⁾。

2. 肝酵素

最近、臨床の間では日常的に測定されている肝酵素が糖尿病発症の予測因子の一つとして注目されている¹⁰⁾。前述の1988年の久山町集団のうち、糖尿病がなく肝酵素を測定した1,804名を γ -glutamyltransferase(γ -GTP)レベルの4分位で4群に分けてその後10年間追跡した成績より、 γ -GTPレベルと糖尿

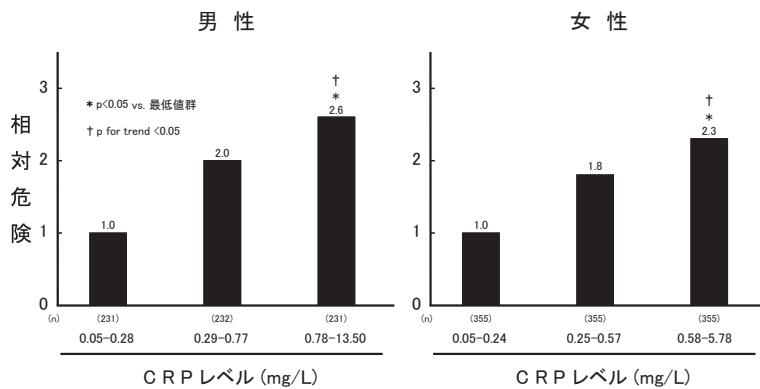


図5 CRP レベル別にみた糖尿病発症の相対危険
久山町第3集団 1,759 名, 40-79 歳, 1988-1998 年, 多変量調整
調整因子: 年齢, 糖尿病家族歴, 空腹時インスリン値, BMI, 血清総
コレステロール, HDL コレステロール, 中性脂肪, 収縮期血圧, 喫
煙, 飲酒, 運動
(文献 8 より引用改変)

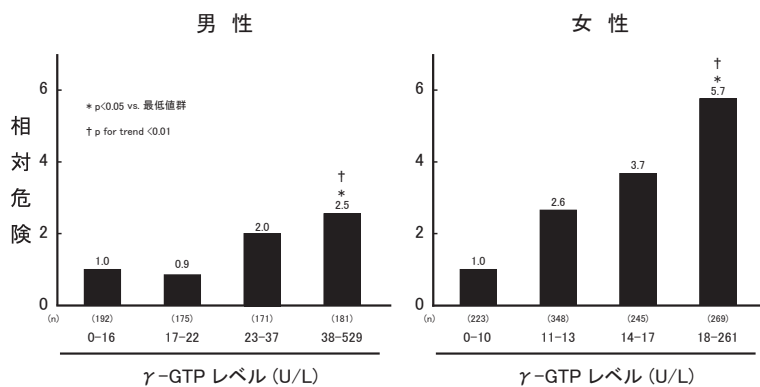


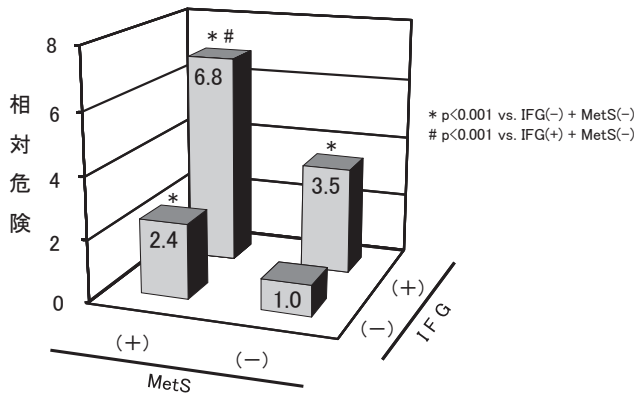
図6 γ-GTP レベル別にみた糖尿病発症の相対危険
久山町第3集団 1,804 名, 40-79 歳, 1988-1998 年, 多変量調整
調整因子: 年齢, 糖尿病家族歴, 空腹時インスリン値, BMI, ウェス
トヒップ比, 血清総コレステロール, HDL コレステロール, 中性脂
肪, 高感度 CRP, AST, ALT, 高血圧, 喫煙, 飲酒, 運動
(文献 11 より引用改変)

病発症との関連を他の危険因子を調整した多変量解析で検討した。その結果, γ-GTP レベルの上昇とともに糖尿病発症のリスクは高くなり, γ-GTP 最低値群に対する最高値群の糖尿病発症の相対危険は男性 2.5, 女性 5.7 といずれも有意に高かった (図 6)¹¹⁾。また, alanine aminotransferase (ALT) レベルと糖尿病発症との間にも同様の関係がみられた。ROC 曲線を用いた解析では, これらの肝酵素は空腹時血糖値に次いで糖尿病発症に対する予測能が高かった。肝酵素が糖尿病発症と密接に関連する理由として, これらの肝酵素レベルが, インスリンの主な作用臓器である肝臓の炎症やインスリン抵抗性の程度を反映していることが指摘されている¹²⁾。

3. メタボリックシンドローム

メタボリックシンドローム (MetS) は, 心血管病の高リスク者を同定する目的で提唱された概念であるが, 心血管病のみならず糖尿病とも密接な関連があることが指摘されている¹³⁾。一方, 最近, 糖尿病の危険因子としての MetS の診断価値を IFG と比較した論議がなされている¹³⁾⁻¹⁵⁾。すなわち, MetS の定義には糖尿病の強力な危険

因子である IFG が含まれているため, 必然的に MetS において糖尿病の発症リスクが高くなる可能性が高いことから, あえて MetS と糖尿病との関係を論じる意義は小さいのではないかという考えが提唱されている。そこで, この問題を検討するために, 1988 年の久山町の健診受診者のうち糖尿病がなく, 腹囲を含む MetS の構成因子を測定した 1,935 名を 14 年間追跡し, 糖尿病発症に与える MetS と IFG の影響を比較・検討した。MetS の定義には 2005 年の米国心臓協会/米国立心肺血液研究所 (AHA/NHLBI) の診断基準を用い¹⁶⁾, IFG は ADA が 2003 年に定めた診断基準により空腹時血糖値 100mg/dl 以上とした¹⁷⁾。その結果, 年齢, 糖尿病家族歴, 血清総コレステロール, 喫煙, 飲酒, 運動を調整した多変量解析において, MetS のない群に対する MetS 群における糖尿病発症の相対危険は男性 2.6, 女性 3.7, IFG 群の相対危険はそれぞれ 3.8, 3.5 で, いずれも有意に高かった¹⁸⁾。つまり, MetS の相対危険は IFG に比べ男性ではやや小さく, 女性では同レベルであった。そこでさらに, 前述の対象者を MetS と IFG の有無で 4 群に分け, 各群における糖尿病発症の相対危険を他の危険因子を調整した多変量解析で求めた。ここでの MetS の定義は, 空腹時血糖値を除いた他の 4 つの構成因子のうち 3 つ以上満たすものとした。その結果, MetS も IFG もない群に比べ, IFG のない MetS 単独群の相対危険は 2.4, MetS のない IFG 単独群の相対危険は 3.5 といずれも有意に高かった (図 7)¹⁸⁾。そして両者の合併群の相対危険は 6.8 と大幅に上昇した。また MetS のない IFG 単独群に比べ, MetS を合併した IFG 群の糖尿病発症の相対危険は 1.9 と有意に高



MetSの定義：AHA/NHLBI基準，空腹時血糖値を除いた他の4つの構成因子のうち3つ以上満たす
IFGの定義：空腹時血糖値 100-125mg/dl

図7 メタボリックシンドロームと IFG の有無別にみた糖尿病発症の相対危険
久山町第3集団 1,935 名，40-79 歳，1988-2002 年，多変量調整
調整因子：年齢，性，糖尿病家族歴，血清総コレステロール，喫煙，飲酒，運動
(文献8より引用改変)

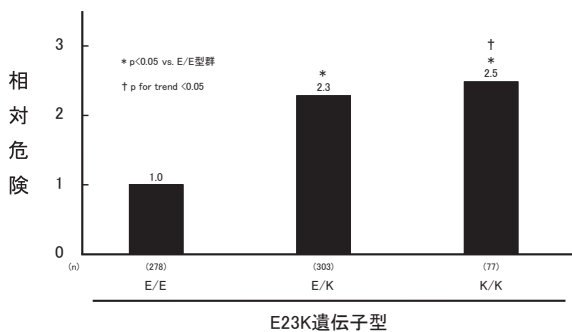


図8 E23K 遺伝子型別にみた糖尿病発症の相対危険
久山町第3集団 正常耐糖能者 976 名，40-79 歳，1988-2002 年，多変量調整
調整因子：年齢，性，糖尿病家族歴，空腹時血糖値，BMI，喫煙，飲酒，運動
(文献19より引用改変)

かった。つまり，MetS は IFG とは独立した糖尿病発症の有意な危険因子であり，IFG の有無にかかわらず糖尿病のリスクを上昇させることから，糖尿病の高リスク群を抽出するうえで MetS の診断価値は高いといえる。

4. 遺伝要因

2型糖尿病の発症には，生活習慣などの環境要因のみならず遺伝要因も大きく関与することが知られている。近年，欧米を中心とした一連のゲノムワイド研究において，糖尿病の原因遺伝子が相次いで同定されている。そのうちのひとつでインスリン分泌の過程で重要な役割を果たす，膵β細胞の ATP 感受性内向き整流 K チャネルを構成する Kir6.2 の NH2 ターミナルに位置するコドン 23 の遺伝子多型 (E23K) について，久山町の追跡調査成績を用いて検討を加えた。

1988 年の久山町健診において OGTT で正常耐糖能と判定された 976 名の集団について，E23K 遺伝子多型を同定して 14 年間追跡し，耐糖能レベルの変化を観察した。その結果，性，年齢，糖尿病家族歴，空腹時血糖値，BMI，喫煙，飲酒，運動を調整した多変量解析では，E/E 型に対する糖尿病発症の相対危険は E/K 型 2.3，K/K 型 2.5 で，いずれも有意に高かった (図8)¹⁹⁾。この多型の人口寄与危険割合を求めると，優性モデルで 40.1% を占めていた。つまりこの多型は，正常耐糖能者からの新規糖尿病発症の約 4 割に関与して

いると考えられ，日本人の 2 型糖尿病のおもな原因遺伝子の一つであることが示唆される。これまでの基礎研究により，E23K の遺伝子多型の K/K 型では，E/E 型に比べ内向き整流 K チャネルの ATP 感受性が 1/2 に低下していることが明らかにされている²⁰⁾。ATP 感受性の低下はインスリン分泌低下をもたらすことから，K/K 型はインスリン分泌能低下を介して糖尿病発症を引き起こす可能性がある。

IV. 糖尿病の予後

1. 心血管病

糖尿病は心血管病発症のリスクを高めることが知られているが，OGTT によって耐糖能レベルを正確に判定した集団を追跡し，心血管病発症との関係を男女別に検証した報告は数少ない。そこで，1988 年の久山町の健診で OGTT を受けた 40-79 歳の住民 2,421 名を 14 年間追跡した成績より，WHO 基準 (1998 年) に基づく耐糖能レベルと脳梗塞および虚血性心疾患発症との関係を男女別に検討した。その結果，糖尿病群における年齢調整後の脳梗塞発症率は，正常耐糖能群に比べ男女ともに有意に高かった (図9)²¹⁾。女性では，IFG 群の脳梗塞発症率も高い傾向を認めたが，対象者数が少なく有意差は得られなかった。一方，正常耐糖能群に対する糖尿病群の虚血性心疾患発症率は，女性では有意に上昇し，男性では高い傾向を示

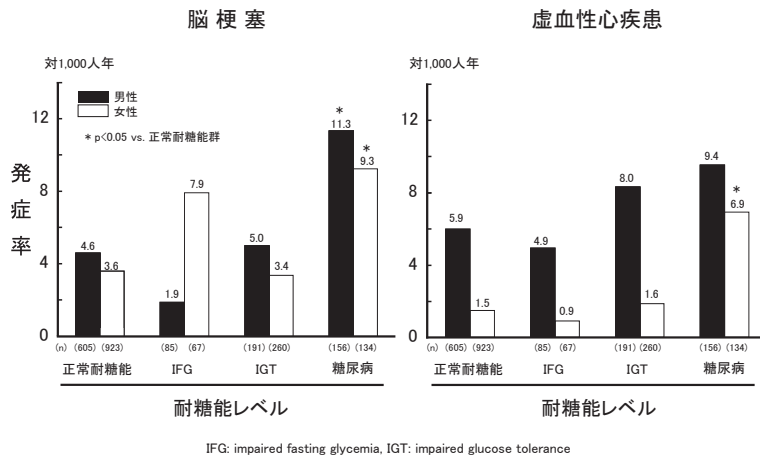


図9 耐糖能レベル別（WHO分類）にみた心血管病発症率
久山町第3集団2,421名，40-79歳，1988-2002年，年齢調整
（文献21より引用改変）

糖尿病群における虚血性心疾患の発症リスクが高くなり，男性での糖尿病と虚血性心疾患との関係を弱めている可能性がある。一方，IGT群では，脳梗塞および虚血性心疾患の有意な発症率の上昇は男女ともにみられなかった。これまでに久山町研究を含めたいくつかの疫学研究で，IGTは心血管病の有意な危険因子であることが報告されている²²⁾²³⁾。しかし，心血管病を脳卒中（脳梗塞）と虚血性心疾患に分けた検討では，IGTと脳卒中（脳梗塞）または虚血性心疾患との間に有意な関係を認めた報告と認めなかった報告があり²¹⁾²³⁾²⁴⁾，結果は一致しておらず，今後さらなる検証が必要である。

2. 悪性腫瘍（胃癌）

高血糖あるいは糖尿病が心血管病のみならず悪性腫瘍の危険因子であることを示唆する報告が散見されるが，一定の結論は得られていない。そこで1988年の久山町健診を受診した2,603名（40歳以上）をHbA_{1c}レベルで4.9%以下，5.0~5.9%，6.0~6.9%，7.0%以上の4群に分けて14年間追跡し，HbA_{1c}レベルと胃癌発症との関係を検討した。その結果，性・年齢調整後の胃癌発症率（対1,000人年）はHbA_{1c}6.0~6.9%群5.1，7%以上群5.5で，いずれも5.0~5.9%群の2.5に比べ有意に高かった（図10）²⁵⁾。HbA_{1c}4.9%以下の群の胃癌発症率は3.6でやや高かったものの，5.0~5.9%群との間に有意差はみられなかった。この関係は，ヘリコバクタピロリ菌感染，消化性潰瘍の既往，BMI，血清総コレステロール，飲

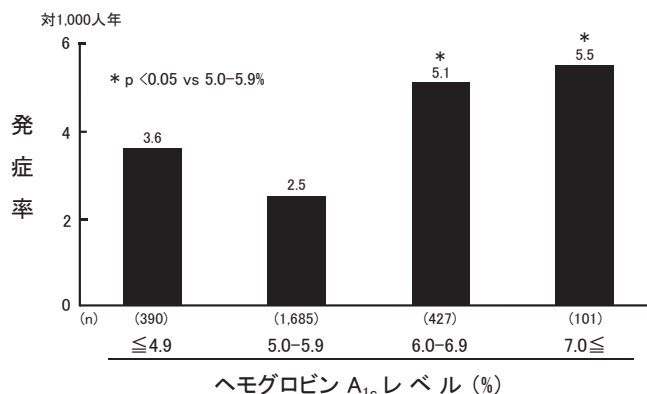


図10 ヘモグロビン A_{1c}レベル別にみた胃癌発症率
久山町第3集団2,603名，40歳以上，1988-2002年，性・年齢調整
（文献25より引用改変）

酒，喫煙，食事因子で調整しても変わりなかった。つまり，慢性高血糖すなわち糖尿病は悪性腫瘍の成因に密接に関連すると考えられる。高血糖や糖尿病が悪性腫瘍の発症に関わる機序については，いくつかの仮説が提唱されている。まず，高血糖が直接もしくは酸化ストレスを介してDNA障害を引き起こすことが報告されていることから²⁶⁾²⁷⁾，高血糖が発癌遺伝子や癌抑制遺伝子の障害をもたらす，悪性腫瘍の原因となる可能性がある。さらに，糖尿病の基盤にあるインスリン抵抗性が悪性腫瘍の発症に関与していることが指摘されている。地域住民の糖尿病の大多数は2型糖尿病であるが，その背景にはインスリン抵抗性があり，糖尿病に至ら

したが有意差を認めなかった。多変量解析で，年齢，BMI，収縮期血圧，心電図異常，血清総コレステロール，HDLコレステロール，喫煙，飲酒，運動で調整してもこの関係に変わりなかった。つまり，OGTTで定義された糖尿病は脳梗塞および虚血性心疾患の独立した有意な危険因子といえよう。

糖尿病が男性の虚血性心疾患の有意な危険因子にならなかったのは，男性の正常耐糖能群における虚血性心疾患発症率が高かったことによるが，その一因として男性の喫煙頻度が高いことがあげられる（男性50%，女性7%）。喫煙によって正常耐糖能群を含めた非

糖尿病群における虚血性心疾患の発症リスクが高くなり，男性での糖尿病と虚血性心疾患との関係を弱めている可能性がある。一方，IGT群では，脳梗塞および虚血性心疾患の有意な発症率の上昇は男女ともにみられなかった。これまでに久山町研究を含めたいくつかの疫学研究で，IGTは心血管病の有意な危険因子であることが報告されている²²⁾²³⁾。しかし，心血管病を脳卒中（脳梗塞）と虚血性心疾患に分けた検討では，IGTと脳卒中（脳梗塞）または虚血性心疾患との間に有意な関係を認めた報告と認めなかった報告があり²¹⁾²³⁾²⁴⁾，結果は一致しておらず，今後さらなる検証が必要である。

酒，喫煙，食事因子で調整しても変わりなかった。つまり，慢性高血糖すなわち糖尿病は悪性腫瘍の成因に密接に関連すると考えられる。

高血糖や糖尿病が悪性腫瘍の発症に関わる機序については，いくつかの仮説が提唱されている。まず，高血糖が直接もしくは酸化ストレスを介してDNA障害を引き起こすことが報告されていることから²⁶⁾²⁷⁾，高血糖が発癌遺伝子や癌抑制遺伝子の障害をもたらす，悪性腫瘍の原因となる可能性がある。さらに，糖尿病の基盤にあるインスリン抵抗性が悪性腫瘍の発症に関与していることが指摘されている。地域住民の糖尿病の大多数は2型糖尿病であるが，その背景にはインスリン抵抗性があり，糖尿病に至ら

ない耐糖能異常の段階で、すでに軽度の高血糖とともに代償性の高インスリン血症が認められる。インスリンは成長因子でもあることから、高インスリン血症は大腸癌をはじめとするさまざまな悪性腫瘍の増殖に密接に関連する可能性が高い²⁸⁾。

3. 認知症

(1) 追跡調査からみた耐糖能異常と認知症の関係

糖尿病は、脳血管障害を進展させて脳血管性認知症を引き起こすことが知られているが、近年、糖尿病とアルツハイマー病の関係も注目されるようになった。そこで、この問題を久山町高齢者の追跡成績を用いて検討した。

1985年の久山町の高齢者調査で、認知症がなかった65歳以上の高齢者826名を15年間追跡し、追跡開始時の耐糖能異常とアルツハイマー病および脳血管性認知症発症との関係を検討した。耐糖能異常は①空腹時血糖値 $\geq 115\text{mg/dl}$ 、②食後2時間以後の血糖値 $\geq 140\text{mg/dl}$ 、③随時血糖値 $\geq 200\text{mg/dl}$ 、④糖尿病の病歴のいずれかに該当する場合とした。現在の耐糖能異常の分類では、糖尿病または境界型糖尿病(IFG・IGT)にほぼ対応すると考えられる。

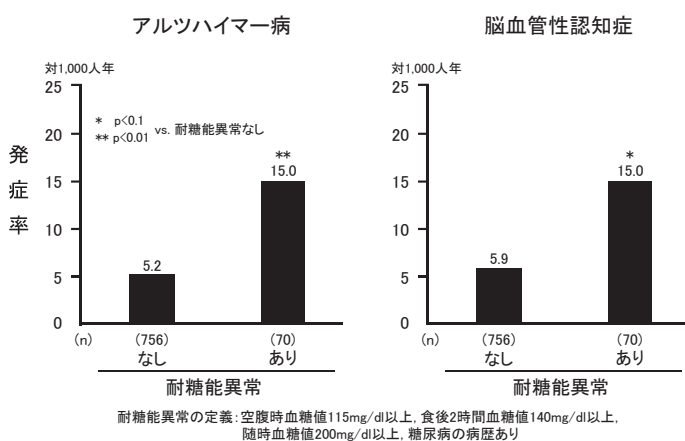


図11 耐糖能異常の有無別にみた老年期認知症発症率
久山町男女826名, 65歳以上, 1985-2000年, 性・年齢調整

性・年齢調整後のアルツハイマー病発症率(対1,000人年)は耐糖能異常群15.0, 耐糖能正常群5.2, 脳血管性認知症発症率はそれぞれ15.0, 5.9で、いずれも耐糖能異常群のほうが高かった(図11)。性、年齢、長谷川式簡易知能評価スケール、高血圧、心電図異常、BMI、血清総コレステロール、血清総蛋白、喫煙、飲酒を調整した多変量解析では、耐糖能異常はとくにアルツハイマー病との関係が強かった(相対危険3.1)。すなわち、耐糖能異常または糖尿病は、脳血管性認知症のみならずアルツハイマー病の重要な危険因子といえる。

(2) 神経病理学的検討からみた耐糖能異常と認知症の関係

アルツハイマー病に特徴的な病理学的所見の一つに、アミロイド β 蛋白の沈着によって形成される老人斑があるが、耐糖能異常はこの老人斑の形成・蓄積に関与している可能性がある。この問題を検証するために、生前にOGTT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の出現との関連を検討した。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、空腹時血糖値レベルと老人斑の出現との間に有意な関連は認めなかったが、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homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR)の上昇はいずれも老人斑出現のリスクを有意に増加させた(表)²⁹⁾。これらの関係は、年齢、性、収縮期血圧、血清総コレステロール、BMI、喫煙、運動、脳血管障害の存在を調整しても変わりなかった。つまり、耐糖能異常とその背景にある高インスリン血症およびインスリン抵抗性は、アルツハイマー病の病理学的基盤をなす老人斑の形成に密接に関連しているといえよう。

(3) 耐糖能異常が認知症発症に関与する機序

耐糖能異常または糖尿病における認知症発症の機序は必ずしも明らかでないが、いくつかの説が提唱されている。

表 血糖値、空腹時インスリン値および HOMA-IR と老人斑との関連
久山町剖検 135 例、平均年齢 67 ± 10 歳、1998-2003 年

糖尿病関連因子	性・年齢調整オッズ比 (95% 信頼区間)	P 値	多変量調整オッズ比 (95% 信頼区間)*	P 値
空腹時血糖値, 1SD 上昇	1.33 (0.86-2.04)	0.20	1.41 (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, 1log 上昇	1.61 (1.04-2.48)	0.03	2.03 (1.11-3.70)	0.02
HOMA-IR, 1log 上昇	1.67 (1.08-2.59)	0.02	2.11 (1.18-3.79)	0.01

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。

* 調整因子: 年齢, 性, 収縮期血圧, 総コレステロール, body mass index, 喫煙, 運動, 脳血管障害

HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance

(文献 29 より引用改変)

耐糖能異常や糖尿病は脳動脈硬化を進展させて脳卒中を発症させるとともに、微小血管を障害して潜在的脳虚血を惹起し、脳血管性認知症を引き起こす³⁰⁾。一方、高血糖の持続により細胞内の酸化ストレスが増大して核酸やミトコンドリアが障害され、脳の機能的および構造的異常が徐々にもたらされる。これが脳の老化を促進し、最終的にアルツハイマー病様変化につながると考えられている³¹⁾。また、高血糖が長期間持続すると、終末糖化産物 (AGEs) が形成されるが、これがアルツハイマー病の中核物質であるアミロイド β 蛋白の沈着やタウ形成に関与するとの説もある³¹⁾。さらに、肝、腎、筋肉の組織内とともに脳内に高度に発現しているインスリン分解酵素はアミロイド β 蛋白の分解作用を有するが、糖尿病ではその活性が低下しているとの報告や³²⁾³³⁾、インスリン分泌は糖尿病発症前の耐糖能異常の段階で最も亢進しているとの報告もある³⁴⁾。前述の久山町の疫学調査および病理学的検討の成績は、これらの学説を裏付けるものである。つまり、耐糖能異常または糖尿病患者の脳は、アミロイド β 蛋白が沈着しやすい環境下にあることがうかがえる。

おわりに

久山町の疫学調査によれば、わが国の地域住民では、近年糖尿病が急増し、心血管病のみならず悪性腫瘍の大きな危険因子となった。また、糖尿病は高齢者に最も多い精神疾患である認知症と密接に関係していることも明らかとなった。したがって、高齢人口が大幅に増加しているわが国では、糖尿病は国民の保健衛生上最も重要な疾患の一つであり、心血管病、悪性腫瘍および認知症を予防するうえで、その予防・管理が大きな課題になったといえよう。

参 考 文 献

- 1) Kubo M, Hata J, Doi Y, Tanizaki Y, Iida M and Kiyohara Y : Secular trends in the incidence of and risk factors for ischemic stroke and its subtypes in Japanese population. *Circulation*. 118 : 2672-2678, 2008.
- 2) Engelgau MM, Thompson TJ, Herman WH, Boyle JP, Aubert RE, Kenny SJ, Badran A, Sous ES and Ali MA : Comparison of fasting and 2-hour glucose and HbA1c levels for diagnosing diabetes. Diagnostic criteria and performance revisited. *Diabetes Care*. 20 : 785-791, 1997.
- 3) McCance DR, Hanson RL, Charles MA, Jacobsson LT, Pettitt DJ, Bennett PH and Knowler WC : Comparison of tests for glycosylated haemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentrations as diagnostic methods for diabetes. *BMJ*. 308 : 1323-1328, 1994.
- 4) The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus : Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 20 : 1183-1197, 1997.
- 5) Miyazaki M, Kubo M, Kiyohara Y, Okubo K, Nakamura H, Fujisawa K, Hata Y, Tokunaga S, Iida M, Nose Y and Ishibashi T : Comparison of diagnostic methods for diabetes mellitus based on prevalence of retinopathy in a Japanese population : the Hisayama Study. *Diabetologia*. 47 : 1411-1415, 2004.
- 6) Doi Y, Kubo M, Yonemoto K, Ninomiya T, Iwase M, Arima H, Hata J, Tanizaki Y, Iida M and Kiyohara Y : Fasting plasma glucose cutoff for diagnosis of diabetes in a Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab*. 93 :

- 3425-3429, 2008.
- 7) Kolb H and Mandrup-Poulsen T : The global diabetes epidemic as a consequence of lifestyle-induced low-grade inflammation. *Diabetologia*. 53 : 10-20, 2010.
 - 8]** Doi Y, Kiyohara Y, Kubo M, Ninomiya T, Wakugawa Y, Yonemoto K, Iwase M and Iida M : Elevated C-reactive protein is a predictor of the development of diabetes in a general Japanese population : the Hisayama Study. *Diabetes Care*. 28 : 2497-2500, 2005.
 - 9) Hotamisligil GS, Shargill NS and Spiegelman BM : Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 259 : 87-91, 1993.
 - 10) Fraser A, Harris R, Sattar N, Ebrahim S, Davey Smith G and Lawlor DA : Alanine aminotransferase, γ -glutamyltransferase, and incident diabetes : the British Women's Heart and Health Study and meta-analysis. *Diabetes Care*. 32 : 741-750, 2009.
 - 11]** Doi Y, Kubo M, Yonemoto K, Ninomiya T, Iwase M, Tanizaki Y, Shikata K, Iida M and Kiyohara Y : Liver enzymes as a predictor for incident diabetes in a Japanese population : the Hisayama Study. *Obesity*. 15 : 1841-1850, 2007.
 - 12) Tilg H and Hotamisligil GS : Nonalcoholic fatty liver disease : cytokine-adipokine interplay and regulation of insulin resistance. *Gastroenterology*. 131 : 934-945, 2006.
 - 13) Ford ES, Li C and Sattar N : The metabolic syndrome and incident diabetes : current state of the evidence. *Diabetes Care*. 31 : 1898-1904, 2008.
 - 14) Kahn R, Buse J, Ferrannini E and Stern M : The metabolic syndrome : time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 28 : 2289-2304, 2005.
 - 15) Kahn R : Metabolic syndrome—what is the clinical usefulness? *Lancet*. 371 : 1892-1893, 2008.
 - 16) Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC, Jr, Spertus JA and Costa F : Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 112 : 2735-2752, 2005.
 - 17) The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus : Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 26 : 3160-3167, 2003.
 - 18]** Mukai N, Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Yonemoto K, Iwase M, Iida M and Kiyohara Y : Impact of metabolic syndrome compared with impaired fasting glucose on the development of type 2 diabetes in a general Japanese population : the Hisayama Study. *Diabetes Care*. 32 : 2288-2293, 2009.
 - 19]** Doi Y, Kubo M, Ninomiya T, Yonemoto K, Iwase M, Arima H, Hata J, Tanizaki Y, Iida M and Kiyohara Y : Impact of Kir6.2 E23K polymorphism on the development of type 2 diabetes in a general Japanese population : the Hisayama Study. *Diabetes*. 56 : 2829-2833, 2007.
 - 20) Schwanstecher C, Meyer U and Schwanstecher M : KIR6.2 polymorphism predisposes to type 2 diabetes by inducing overactivity of pancreatic β -cell ATP-sensitive K⁺ channels. *Diabetes*. 51 : 875-879, 2002.
 - 21]** Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Fukuhara M, Yonemoto K, Iwase M, Iida M and Kiyohara Y : Impact of glucose tolerance status on development of ischemic stroke and coronary heart disease in a general Japanese population : the Hisayama Study. *Stroke*. 41 : 203-209, 2010.
 - 22]** Fujishima M, Kiyohara Y, Kato I, Ohmura T, Iwamoto H, Nakayama K, Ohmori S and Yoshitake T : Diabetes and cardiovascular disease in a prospective population survey in Japan : the Hisayama Study. *Diabetes*. 45 Suppl 3 : S14-16, 1996.
 - 23) The DECODE Study Group, on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group : Glucose tolerance and cardiovascular mortality : comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med*. 161 : 397-405, 2001.
 - 24) Oizumi T, Daimon M, Jimbu Y, Wada K, Kameda W, Susa S, Yamaguchi H, Ohnuma H, Tominaga M and Kato T : Impaired glucose tolerance is a risk factor for stroke in a Japanese sample : the Funagata study. *Metabolism*. 57 : 333-338, 2008.
 - 25]** Ikeda F, Doi Y, Yonemoto K, Ninomiya T, Kubo M, Shikata K, Hata J, Tanizaki Y, Matsumoto T, Iida M and Kiyohara Y : Hyperglycemia increases risk of gastric cancer posed by *Helicobacter pylori* infection : a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 136 : 1234-1241, 2009.
 - 26) Lorenzi M, Montisano DF, Toledo S and Barrioux A : High glucose induces DNA damage in cultured human endothelial cells. *J Clin Invest*. 77 : 322-325, 1986.

- 27) Dandona P, Thusu K, Cook S, Snyder B, Makowski J, Armstrong D and Nicotera T : Oxidative damage to DNA in diabetes mellitus. *Lancet*. 347 : 444-445, 1996.
- 28) Giovannucci E : Insulin, insulin-like growth factors and colon cancer : a review of the evidence. *J Nutr*. 131 : 3109S-3120S, 2001.
- 29)** Matsuzaki T, Sasaki K, Tanizaki Y, Hata J, Fujimi K, Matsui Y, Sekita A, Suzuki SO, Kanba S, Kiyohara Y and Iwaki T : Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer disease : the Hisayama Study. *Neurology*. 75 : 764-770, 2010.
- 30) Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C and Scheltens P : Risk of dementia in diabetes mellitus : a systematic review. *Lancet Neurol*. 5 : 64-74, 2006.
- 31) Reddy VP, Zhu X, Perry G and Smith MA : Oxidative stress in diabetes and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 16 : 763-774, 2009.
- 32) Craft S and Watson GS : Insulin and neurodegenerative disease : shared and specific mechanisms. *Lancet Neurol*. 3 : 169-178, 2004.
- 33) Gasparini L and Xu H : Potential roles of insulin and IGF-1 in Alzheimer's disease. *Trends Neurosci*. 26 : 404-406, 2003.
- 34) Saad MF, Knowler WC, Pettitt DJ, Nelson RG, Mott DM and Bennett PH : Sequential changes in serum insulin concentration during development of non-insulin-dependent diabetes. *Lancet*. 333 : 1356-1359, 1989.

(参考文献のうち、数字がゴシック体で表示されているものについては、著者により重要なものと指定された分です。)

プロフィール

向井 直子 (むかい なおこ)

九州大学学術研究員 (大学院医学研究院 環境医学分野). 医博.

◆**略歴** : 1972年福岡県に生る. 1997年熊本大学医学部卒業. 2010年医学博士取得. 同年4月九州大学学術研究員. 同年11月同大学助教. 2011年4月より現職.

◆**研究テーマと抱負** : 久山町における糖尿病とその危険因子および合併症の疫学調査が主なテーマ. 久山町研究の精度の高い疫学調査の成績からわが国の地域住民の糖尿病の実態を明らかにし, 糖尿病とその合併症の予防に貢献したい.

◆**趣味** : 音楽鑑賞. 家庭園芸.