

令和 6 年 5 月 24 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K16524

研究課題名（和文）地域高齢者における糖尿病による脳の部位別萎縮の経時的変化：久山町研究

研究課題名（英文）Association between diabetes mellitus and regional brain atrophy in a general older Japanese population: the Hisayama Study

研究代表者

平林 直樹 (Hirabayashi, Naoki)

九州大学・伊都診療所・講師

研究者番号：20784474

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000 円

研究成果の概要（和文）：65歳以上の地域高齢住民1,189名を対象者とし、糖尿病や血糖関連指標と脳部位別の灰白質容積との関連およびvoxel based morphometry (VBM) を用いた脳灰白質萎縮パターンとの関連を検討した。多変量解析の結果、非糖尿病患者と比べ糖尿病患者では、前頭葉、側頭葉、島、深部灰白質、小脳の灰白質容積が有意に小さかった。VBM解析の結果、糖負荷2時間後の血糖値の上昇は、両側の上・中・下側頭回、両側の側頭極、両側の島、左頭頂弁蓋部、右下前頭弁蓋部、右視床の灰白質萎縮と有意に関連した。一方、空腹時血糖値と灰白質萎縮との間には明らかな関連はみられなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖尿病と脳構造変化の関係を検討した疫学研究の成績が散見されるが、全脳容積、海馬容積についての報告が多く、地域住民を対象とした糖尿病と脳の部位別の容積との関連を詳細に検討した研究は少ない。久山町の頭部MRI検査を含む疫学調査の成績を用いて、糖尿病は前頭葉、側頭葉、島、深部灰白質、小脳の灰白質萎縮の危険因子であることが示唆され、とくに食後高血糖の指標である糖負荷後2時間血糖値が灰白質萎縮と強く関連することが明らかとなった。本研究結果は認知症の病態解明やその予防対策の一助になると考えられる。

研究成果の概要（英文）：We investigated the associations of diabetes and related parameters with regional gray matter volumes and gray matter atrophy patterns using voxel-based morphometry (VBM) among 1,189 community-dwelling Japanese aged 65 years or over. Participants with diabetes had significantly lower gray matter volumes in the frontal lobe, temporal lobe, insula, deep gray matter structures, and cerebellum than participants without diabetes after adjusting for potential confounders. In the VBM analysis, the increased 2-h postload glucose levels correlated with atrophy of the bilateral superior, middle, inferior gyri, bilateral temporal poles, bilateral insulae, left parietal operculum, right opercular part of the inferior frontal gyrus, and right thalamus. In contrast, there were no significantly decreased gray matter areas that were correlated with higher fasting plasma glucose levels.

研究分野：Neuroepidemiology、心身医学

キーワード：糖尿病 糖負荷後2時間血糖値 脳部位別灰白質容積 voxel based morphometry 地域高齢住民

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

わが国では高齢人口の急速な増加に伴い認知症の患者数が飛躍的に増加し、医学的・社会的に大きな問題となっている。アルツハイマー病をはじめとしてその多くの病型は成因が未だ十分解明されておらず、治療法も確立していないため、生活習慣や心理社会的要因など危険因子や予防因子の同定が急務である。そのなかで、近年、欧米の疫学研究を中心に糖尿病と認知症発症との関連を指摘する報告が散見されるようになり、注目を集めている。脳構造変化についての報告も散見されるが、全脳容積、海馬容積についての報告が多く、地域住民を対象とした糖尿病と脳の部位別の容積との関連を詳細に検討した研究は少ない。

近年の頭部 MRI 検査と画像解析技術の進歩に伴い、恣意的な関心領域の設定を伴わずに、脳容積の差異を評価できる統計画像解析手法である voxel based morphometry (VBM) が様々な精神神経疾患の患者を中心として脳体積の減少や増加を評価する事に貢献している。糖尿病に関連した認知症の病態生理を明らかにするためには海馬など恣意的な関心領域の設定を伴わずに、脳容積の差異を評価できる VBM が有用であると考えられる。しかしながら地域住民を対象とした糖尿病と脳の形態学的変化の関連について VBM を用いて検討した研究はない。

これまでに久山町研究では、コホート研究 (Neurology 77:1126-1134, 2011)、病理学的研究 (Neurology 75:764-770, 2010)、脳画像研究 (Diabetes Care 39:1543-1549, 2016) により、糖尿病とくに食後高血糖の指標である糖負荷後 2 時間血糖値が、老人斑形成や海馬萎縮やアルツハイマー病の発症リスクと密接に関連することを報告した。しかしながらこれまで糖負荷後 2 時間血糖値と脳の部位別の容積との関連を詳細に検討した研究はない。

2. 研究の目的

日本人地域高齢者を対象にした頭部 MRI 検査を含む疫学調査の成績を用いて、糖尿病や血糖関連指標と脳部位別の灰白質容積との関連および VBM を用いた脳灰白質萎縮パターンとの関連を検討した。

3. 研究の方法

2012 年に福岡県久山町の住民健診を受診し、頭部 MRI 検査を実施した 65 歳以上の住民 1,189 人を対象とした。健診の成績を用いて対象者の糖尿病の有無、空腹時血糖レベル、糖負荷後 2 時間血糖レベルを評価した。頭部 MRI 画像から VBM8 と neuromorphometrics atlas を用いて脳部位別灰白質容積 (前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、島葉、帯状回、深部灰白質、小脳) を計測し、それぞれ頭蓋内容積に占める割合を算出した。糖尿病およびその関連因子と各容積割合との関係について、共分散分析を用いて性、年齢、教育歴、糖尿病治療薬使用、高血圧、血清総コレステロール、BMI、喫煙、飲酒、運動習慣、画像上の脳血管障害の影響を調整して検討した。VBM 解析の有意水準はピークレベル $P < 0.001$ (未補正) およびクラスターレベル $P < 0.05$ (FWE 補正) に設定した。

4. 研究成果

全参加者のうち、272 (23%) が糖尿病を有していた。多変量解析の結果、非糖尿病患者と比べ糖尿病患者では、前頭葉、側頭葉、島、深部灰白質、小脳の灰白質容積がそれぞれ有意に小さかった。

	モデル 1	モデル 2
全灰白質		
非糖尿病	38.6 (38.4-38.7)	38.6 (38.4-38.7)
糖尿病	37.9 (37.5-38.2)	38.0 (37.6-38.3)
P 値	<0.001	0.004
前頭葉		
非糖尿病	9.83 (9.77-9.88)	9.83 (9.77-9.88)
糖尿病	9.65 (9.55-9.75)	9.68 (9.58-9.79)
P 値	0.003	0.02
側頭葉		
非糖尿病	7.15 (7.11-7.20)	7.15 (7.11-7.20)
糖尿病	7.00 (6.92-7.08)	7.02 (6.94-7.10)
P 値	<0.001	0.006
頭頂葉		
非糖尿病	6.11 (6.08-6.14)	6.10 (6.07-6.14)
糖尿病	6.04 (5.98-6.10)	6.06 (6.00-6.12)

P 値	0.054	0.22
後頭葉		
非糖尿病	4.57 (4.55-4.60)	4.57 (4.55-4.60)
糖尿病	4.53 (4.48-4.58)	4.54 (4.50-4.59)
P 値	0.11	0.31
島		
非糖尿病	0.855 (0.849-0.861)	0.856 (0.849-0.862)
糖尿病	0.842 (0.830-0.853)	0.841 (0.829-0.853)
P 値	0.052	0.03
帯状回		
非糖尿病	1.77 (1.77-1.78)	1.77 (1.76-1.78)
糖尿病	1.77 (1.75-1.78)	1.77 (1.76-1.79)
P 値	0.50	0.93
深部灰白質		
非糖尿病	1.28 (1.26-1.30)	1.28 (1.26-1.30)
糖尿病	1.22 (1.19-1.25)	1.22 (1.19-1.25)
P 値	<0.001	<0.001
小脳		
非糖尿病	5.85 (5.81-5.90)	5.85 (5.80-5.89)
糖尿病	5.68 (5.60-5.77)	5.71 (5.62-5.80)
P 値	<0.001	0.007

値は領域別灰白質容積/頭蓋内容積 (%)

モデル 1: 年齢、性別.

モデル 2: 性、年齢、教育歴、高血圧、糖尿病、血清総コレステロール、BMI、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣、画像上の脳血管障害.

表. 糖尿病有無別にみた各脳灰白質容積割合

VBM 解析の結果、非糖尿病患者と比べ糖尿病患者では、右上・中側頭回、左上・下側頭回、右中前頭回、両側の視床、右尾状核、右小脳半球の灰白質容積が有意に減少していた。血糖レベル別にみると、糖負荷 2 時間後の血糖値の上昇は、両側の上・中・下側頭回、両側の側頭極、両側の島、左頭頂弁蓋部、右下前頭弁蓋部、右視床の灰白質萎縮と有意に関連した。一方、空腹時血糖値と灰白質萎縮との間には明らかな関連はみられなかった。

(a) 糖尿病 vs. 非糖尿病

(b) 空腹時血糖

(c) 糖負荷後 2 時間血糖

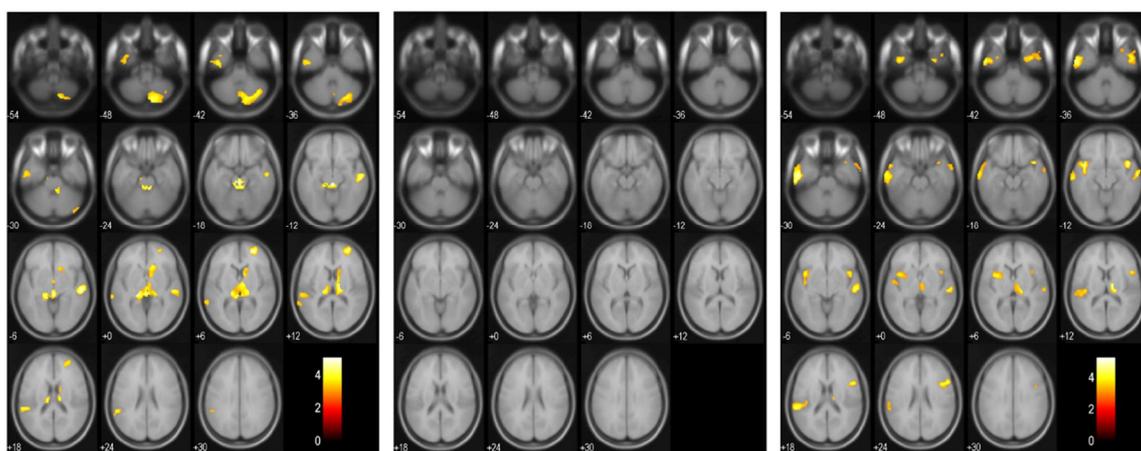


図. 糖尿病、空腹時血糖レベル、糖負荷後 2 時間血糖レベルと脳灰白質萎縮パターンの関連 (調整変数) 性、年齢、教育歴、糖尿病治療薬使用、高血圧、血清総コレステロール、BMI、喫煙、飲酒、運動習慣、画像上の脳血管障害

糖尿病は認知機能に関連する脳の複数の部位の灰白質萎縮の危険因子であることが示唆され、とくに食後高血糖の指標である糖負荷後 2 時間血糖値が灰白質萎縮と強く関連することが明らかとなった。本研究結果は認知症の病態解明やその予防対策の一助になると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Hirabayashi N, Honda T, Hata J, Furuta Y, Shibata M, Ohara T, Tatewaki Y, Taki Y, Nakaji S, Maeda T, Ono K, Mimura M, Nakashima K, Iga JI, Takebayashi M, Ninomiya T; as the Japan Prospective Studies Collaboration for Aging and Dementia (JPSC-AD) Study.	4. 巻 101
2. 論文標題 Association Between Frequency of Social Contact and Brain Atrophy in Community-Dwelling Older People Without Dementia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neurology	6. 最初と最後の頁 e1108-e1117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/WNL.000000000207602	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shibata Mao, Hosoi Masako, Anno Kozo, Hirabayashi Naoki, Hirakawa Yoichiro, Kawata Hiroshi, Iwaki Rie, Sawamoto Ryoko, Sudo Nobuyuki, Ninomiya Toshiharu	4. 巻 23
2. 論文標題 Inadequate care and excessive overprotection during childhood are associated with the presence of diabetes mellitus in adulthood in a general Japanese population: a cross-sectional analysis from the Hisayama Study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BMC Endocrine Disorders	6. 最初と最後の頁 222
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12902-023-01474-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Hirabayashi Naoki, Hata Jun, Furuta Yoshihiko, Nakazawa Taro, Ohara Tomoyuki, Shibata Mao, Yamashita Fumio, Kitazono Takanari, Sudo Nobuyuki, Ninomiya Toshiharu	4. 巻 79
2. 論文標題 Association Between Serum NT-proBNP and Gray Matter Atrophy Patterns in an Older Japanese Population: The Hisayama Study	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 The Journals of Gerontology, Series A: Biological Sciences and Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 glae075
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/gerona/glae075	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hirabayashi Naoki, Hata Jun, Furuta Yoshihiko, Ohara Tomoyuki, Shibata Mao, Hirakawa Yoichiro, Yamashita Fumio, Yoshihara Kazufumi, Kitazono Takanari, Sudo Nobuyuki, Ninomiya Toshiharu	4. 巻 45
2. 論文標題 Association Between Diabetes and Gray Matter Atrophy Patterns in a General Older Japanese Population: The Hisayama Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Diabetes Care	6. 最初と最後の頁 1364 ~ 1371
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2337/dc21-1911	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ueda Emi, Hirabayashi Naoki, Ohara Tomoyuki, Hata Jun, Honda Takanori, Fujiwara Kohta, Furuta Yoshihiko, Shibata Mao, Hashimoto Sawako, Nakamura Shun, Nakazawa Taro, Nakao Tomohiro, Kitazono Takanari, Ninomiya Toshiharu, Sonoda Koh-Hei	4. 巻 2
2. 論文標題 Association of Inner Retinal Thickness with Prevalent Dementia and Brain Atrophy in a General Older Population	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Ophthalmology Science	6. 最初と最後の頁 100157 ~ 100157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xops.2022.100157	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakazawa Taro, Ohara Tomoyuki, Hirabayashi Naoki, Furuta Yoshihiko, Hata Jun, Shibata Mao, Honda Takanori, Kitazono Takanari, Nakao Tomohiro, Ninomiya Toshiharu	4. 巻 Online ahead of print
2. 論文標題 Association of white matter lesions and brain atrophy with the development of dementia in a community: the Hisayama Study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.13533	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tajimi Takahiro, Furuta Yoshihiko, Hirabayashi Naoki, Honda Takanori, Hata Jun, Ohara Tomoyuki, Shibata Mao, Nakao Tomohiro, Kitazono Takanari, Nakashima Yasuharu, Ninomiya Toshiharu	4. 巻 106
2. 論文標題 Association of gait speed with regional brain volumes and risk of dementia in older Japanese: The Hisayama study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Archives of Gerontology and Geriatrics	6. 最初と最後の頁 104883 ~ 104883
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.archger.2022.104883	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakazawa Taro, Ohara Tomoyuki, Hirabayashi Naoki, Furuta Yoshihiko, Hata Jun, Shibata Mao, Honda Takanori, Kitazono Takanari, Nakao Tomohiro, Ninomiya Toshiharu	4. 巻 93
2. 論文標題 Multiple-region grey matter atrophy as a predictor for the development of dementia in a community: the Hisayama Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry	6. 最初と最後の頁 263 ~ 271
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jnnp-2021-326611	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Asada Masako, Shibata Mao, Hirabayashi Naoki, Ohara Tomoyuki, Furuta Yoshihiko, Nakazawa Taro, Honda Takanori, Hata Jun, Hosoi Masako, Sudo Nobuyuki, Yamaura Ken, Ninomiya Toshiharu	4. 巻 Publish Ahead of Print
2. 論文標題 Association between chronic low back pain and regional brain atrophy in a Japanese older population: the Hisayama Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pain	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/j.pain.0000000000002612	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamasaki K, Hata J, Furuta Y, Hirabayashi N, Ohara T, Yoshida D, Hirakawa Y, Nakano T, Kitazono T, Ninomiya T	4. 巻 84
2. 論文標題 Association of Albuminuria With White Matter Hyperintensities Volume on Brain Magnetic Resonance Imaging in Elderly Japanese - The Hisayama Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 935-942
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-19-1069	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shibata M, Ohara T, Hosoi M, Jun H, Yoshida D, Hirabayashi N, Morisaki Y, Nakazawa T, Mihara A, Nagata T, Oishi E, Anno K, Sudo N, Ninomiya T	4. 巻 -
2. 論文標題 Emotional loneliness is associated with a risk of dementia in a general Japanese older population: the Hisayama Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journals of Gerontology, Series B: Psychological Sciences and Social Sciences	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/geronb/gbaa196	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Toshifumi Minohara, Tomoyuki Ohara, Taro Nakazawa, Naoki Hirabayashi, Jun Hata, Yoshihiko Furuta, Akane Mihara, Mao Shibata, Takanari Kitazono, Tomohiro Nakao, Toshiharu Ninomiya
2. 発表標題 ASSOCIATION OF IMPAIRED OLFACTORY IDENTIFICATION WITH PREVALENT MILD COGNITIVE IMPAIRMENT AND REGIONAL BRAIN ATROPHY: THE HISAYAMA STUDY
3. 学会等名 23rd WPA (World Psychiatric Association) World Congress of Psychiatry (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 多治見昂洋, 平林直樹, 古田芳彦, 本田貴紀, 秦淳, 小原知之, 柴田舞欧, 北園孝成, 中島康晴, 二宮利治
2. 発表標題 地域高齢住民におけるサルコペニアと脳萎縮との関連: 久山町研究
3. 学会等名 第96回日本整形外科学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Naoki Hirabayashi, Takanori Honda, Jun Hata, Yoshihiko Furuta, Mao Shibata, Tomoyuki Ohara, Yasuko Tatewaki, Yasuyuki Taki, Nobuyuki Sudo, Toshiharu Ninomiya, on the behalf of JPSC-AD study group
2. 発表標題 Association between frequency of social contact and brain atrophy in community-dwelling older people: the Japan Prospective Studies Collaboration for Aging and Dementia (JPSC-AD) study
3. 学会等名 International College of Psychosomatic Medicine (ICPM) 26th World Congress (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 柴田 舞欧、浅田 雅子、平林 直樹、小原 知之、古田 芳彦、中澤 太郎、本田 貴紀、秦 淳、二宮 利治
2. 発表標題 地域高齢者における慢性腰痛と領域別脳容積の関連: 久山町研究
3. 学会等名 日本臨床疫学会 第5回年次学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 柴田舞欧、浅田雅子、平林直樹、小原知之、古田芳彦、中澤太郎、本田貴紀、秦淳、細井昌子、二宮利治、須藤信行
2. 発表標題 地域高齢住民における領域別脳容積と慢性腰痛の関連: 久山町研究
3. 学会等名 第26回 日本心療内科学会総会・学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三野原 敏文、小原 知之、中澤 太郎、平林 直樹、秦 淳、古田 芳彦、三原 茜、柴田 舞欧、中尾 智博、二宮 利治
2. 発表標題 嗅覚低下と軽度認知障害および部位別脳萎縮の関連：久山町研究
3. 学会等名 第41回日本認知症学会学術集会/第37回日本老年精神医学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tajimi Takahiro, Naoki Hirabayashi, Yoshihiko Furuta, Takanori Honda, Jun Hata, Tomoyuki Ohara, Mao Shibata, Takanari Kitazono, Yasuharu Nakashima, Toshiharu Ninomiya
2. 発表標題 Association between sarcopenia and regional brain atrophy in a general older population: the Hisayama Study
3. 学会等名 Orthopaedic Research Society (ORS) 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 浅田雅子, 柴田舞欧, 平林直樹, 小原知之, 山浦健, 二宮利治
2. 発表標題 地域高齢者における慢性疼痛と脳領域別萎縮の関連
3. 学会等名 日本麻酔科学会第68回学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中澤太郎, 小原知之, 平林直樹, 古田芳彦, 秦 淳, 柴田舞欧, 本田貴紀, 北園孝成, 中尾智博, 二宮利治
2. 発表標題 地域高齢住民における脳部位別の灰白質萎縮が認知症発症に及ぼす影響：久山町研究
3. 学会等名 第43回日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中澤太郎, 小原知之, 平林直樹, 古田芳彦, 秦 淳, 柴田舞欧, 本田貴紀, 北園孝成, 中尾智博, 二宮利治
2. 発表標題 地域高齢住民における脳部位別灰白質容積低下と認知症発症の関連: 久山町研究
3. 学会等名 第117回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中澤太郎, 小原知之, 平林直樹, 古田芳彦, 秦 淳, 柴田舞欧, 本田貴紀, 北園孝成, 中尾智博, 二宮利治
2. 発表標題 地域高齢住民における大脳白質病変と認知症発症の関係: 久山町研究
3. 学会等名 第36回日本老年精神医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 多治見昂洋, 古田芳彦, 平林直樹, 本田貴紀, 秦 淳, 小原知之, 柴田舞欧, 中尾智博, 北園孝成, 中島康晴, 二宮利治
2. 発表標題 地域高齢住民における歩行速度と認知症発症および脳容積との関連: 久山町研究
3. 学会等名 第36回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平林直樹, 秦 淳, 小原知之, 古田芳彦, 柴田舞欧, 山下典生, 北園孝成, 須藤信行, 二宮利治
2. 発表標題 地域高齢者における血清NT-proBNPと脳灰白質萎縮パターンとの関連: 久山町研究
3. 学会等名 日本臨床疫学会 第4回年次学術大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------