

平成 28 年 6 月 9 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25253048

研究課題名(和文) 久山町高齢者におけるMRIを基盤にした脳血管障害、認知症、うつ病の疫学研究

研究課題名(英文) Epidemiological study of stroke, dementia, and depression based on brain MRI in an elderly population: the Hisayama Study

研究代表者

清原 裕 (Yutaka, Kiyohara)

九州大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：80161602

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 36,200,000円

研究成果の概要(和文)：(1) 地域高齢者における糖尿病と脳萎縮・海馬萎縮の関連：福岡県久山町の65歳以上の住民を対象に平成24年から25年にかけて実施した頭部MRIの成績を用いて、糖尿病関連因子と脳の形態学的変化との関連を検討した。その結果、糖尿病は脳萎縮とくに海馬萎縮の有意な危険因子であり、糖尿病の罹病期間が長いほど、また糖負荷後2時間血糖レベルが高いほど海馬容積がより小さくなっていることを明らかにした。

(2) 地域高齢者における微小脳出血の有病率の検討：この集団の65歳以上の住民における微小脳出血の有病率は19%であった。有病率は女性と比べて男性で有意に高く、また加齢とともに有意に上昇した。

研究成果の概要(英文)：(1) Association of diabetes mellitus with brain and hippocampal atrophy in the elderly: We examined the association between diabetes-related parameters and morphological changes in the brain using the MRI data from the residents of Hisayama, Fukuoka, aged 65 years or older in 2012-2013. Diabetes was a significant risk factor for brain atrophy, particularly hippocampal atrophy. A longer duration of diabetes and elevated 2-hour postload glucose levels were significantly associated with smaller hippocampal volume.

(2) Prevalence of cerebral microbleeds (CMBs) in the elderly: The prevalence of CMBs in the Hisayama residents aged 65 years or older was 19%. The prevalence was significantly higher in men than in women, and increased significantly with aging.

研究分野：生活習慣病の疫学研究

キーワード：頭部MRI 糖尿病 脳萎縮 海馬萎縮 アルツハイマー病 微小脳出血

## 1. 研究開始当初の背景

わが国では、高齢化社会を迎えて高齢人口の伸びに比例して脳血管障害や認知症を有する患者が急速に増加している。さらに、近年、老年期うつ病も高齢者の生活の質や日常生活動作(ADL)を低下させる疾患として注目されている。認知症や老年期うつ病の病態生理を明らかにする上で、脳の形態学的変化とこれら疾患との関係を検討することは極めて重要である。しかし、画像所見における脳の形態学的変化と認知症や老年期うつ病との関連を検討した臨床報告は散見されるが、地域住民を対象とした研究成績はほとんどない。そこで本研究では、福岡県久山町の地域住民を対象に、MRI 診断による詳細な脳の形態学的変化と高齢者の脳血管障害、認知症、うつ病発症との関係を検討する。その成果により、高齢者におけるこれら脳疾患の予防法が確立され、引いては国民の保健・医療・福祉の向上および高齢者医療費の削減につながることを期待される。

## 2. 研究の目的

- (1) 地域高齢者における糖尿病と脳萎縮・海馬萎縮の関連

最近の疫学研究により、糖尿病が認知症、とくにアルツハイマー病の発症の危険因子として注目を集めている。そこで、久山町で平成 24 年から 25 年にかけて実施した頭部 MRI 検査および循環器健診の成績を用いて、糖尿病およびその関連因子と脳萎縮・海馬萎縮(アルツハイマー病に特徴的な形態学的変化)との関連を明らかにする。

- (2) 地域高齢者における微小脳出血の有病率の検討

頭部 MRI の撮影技術の進歩に伴い、T2\*強調画像で描出される微小脳出血(CMBs)が脳卒中・認知症と関連する所見のひとつと考えられるようになった。しかし、わが国の地域住民における CMBs の有病率に関する報告は極めて少ない。そこで、前述の久山町の頭部 MRI 検査の成績を用いて、CMBs の有病率をその部位別に検討する。

## 3. 研究の方法

平成 24 年から 25 年にかけて、久山町に在住する 65 歳以上の住民 1906 名(受診率 94%)を対象に認知機能と ADL に関する調査を行い、そのうち 1342 名(70%)が頭部 MRI 検査を受けた。頭部 MRI の撮像条件は、T1 強調画像、T2 強調画像、FLAIR 画像、T2\*強調画像、MRA 画像および 3 次元 T1 強調画像とした。

- (1) 地域高齢者における糖尿病と脳萎縮・海馬萎縮の関連

頭部 MRI を撮像した 1342 名のうち、循環器健診を受診し、かつ 3 次元 T1 強調画像による脳容積の定量化が可能であった 1238 名を対象とした。

対象者の耐糖能レベルは、WHO の 75g 経口糖負荷試験(OGTT)の診断基準を用いて、正常群、空腹時血糖異常(IFG)群、耐糖能異常(IGT)群、糖尿病群に分類した。空腹時血糖レベルは 110 mg/dL 未満、110~125 mg/dL、126 mg/dL 以上の 3 群に、糖負荷後 2 時間血糖レベルは 140 mg/dL 未満、140~199 mg/dL、200 mg/dL 以上の 3 群に、それぞれ分類した。

糖尿病群については、質問紙を用いて糖尿病の既往歴のない新規糖尿病群と糖尿病の既往歴のある既知糖尿病群に分類し、後者はさらにその罹病期間により 9 年以下、10~16 年、17 年以上の 3 群に分類した。

さらに、この対象者のうち 1988 年(約 24 年前)の中年期にも循環器健診を受診していた 849 名を対象としたサブ解析では、対象者を非糖尿病群、老年期糖尿病群(1988 年の健診時に糖尿病がなく 2012 年の健診時に糖尿病と診断された者)、中年期糖尿病群(1988 年の健診時に既に糖尿病と診断されていた者)の 3 群に分類した。

脳の形態学的変化の評価として、頭部 MRI の 3 次元 T1 強調画像を用いて、専用の画像解析ソフトウェアにより全脳容積(TBV)、頭蓋内容積(ICV)、海馬容積(HV)を測定した。解析では、脳萎縮に関する指標として、TBV/ICV 比(全脳萎縮の指標)、HV/ICV 比(海馬萎縮の指標)、HV/TBV 比(海馬萎縮の程度が全脳萎縮の程度より優位かどうかを評価するための指標)の 3 つを定義した。

以上のデータを用いた断面研究を行い、糖尿病およびその関連因子と脳萎縮・海馬萎縮との関連を他の危険因子の影響を統計学的に調整して検討した。

- (2) 地域高齢者における微小脳出血有病率の検討

頭部 MRI を撮像した 1342 名のうち、循環器健診を受診し、かつ T2\*強調画像による CMBs の評価が可能であった 1281 名を対象とした。CMBs は T2\*強調画像で低信号域を呈する円形の径 10 mm 未満の病変と定義し、その部位により深部型(脳幹、小脳、視床、大脳基底核のいずれかに存在するもの)、脳葉型(皮質または皮質下に存在するもの)に分類した。全 CMBs およびその部位別の有病率を、性別・年齢階級別に検討した。

## 4. 研究成果

- (1) 地域高齢者における糖尿病と脳萎縮・海馬萎縮の関連

性、年齢、学歴、高血圧、血清総コレステロー

ル、body mass index (BMI)、喫煙、飲酒、運動習慣、MRI 画像上の脳血管障害の影響を調整した多変量解析の結果、糖尿病群では非糖尿病群に比べ、TBV/ICV 比、HV/ICV 比、HV/TBV 比の平均値がいずれも有意に小さかった。(TBV/ICV 比:糖尿病群 77.6%、非糖尿病群 78.2%、HV/ICV 比:糖尿病群 0.513%、非糖尿病群 0.529%、HV/TBV 比:糖尿病群 0.660%、非糖尿病群 0.676%、いずれも  $P < 0.01$ )。つまり、糖尿病は脳萎縮・海馬萎縮の有意な独立した危険因子であり、糖尿病患者では脳の中でもとくに海馬の萎縮を来しやすいことが明らかとなった。

また、認知症を有していない 1115 名に限定した感度解析においても、これらの関連は本質的に変わらなかった。したがって、糖尿病患者では臨床的に認知症を発症する以前から既に海馬萎縮が起こっている可能性がある。

耐糖能レベル別の解析では、正常群に比べ糖尿病群で TBV/ICV 比、HV/ICV 比、HV/TBV 比はいずれも有意に低下していたが、IFG 群、IGT 群ではこれらの指標に有意な差はなかった。これらの脳萎縮関連指標は糖負荷後 2 時間血糖レベルの上昇とともに有意に低下したが、空腹時血糖レベルとの間には明らかな関連は認めなかった。つまり、空腹時高血糖値よりも食後高血糖を反映する糖負荷後 2 時間血糖値の方が脳萎縮・海馬萎縮に対してより強い影響を及ぼしていると考えられる。食後血糖レベルの十分なコントロールが糖尿病患者における海馬萎縮、さらに認知症の予防に重要であることが示唆される。

糖尿病の罹病期間別の解析では、非糖尿病群に比べ既知糖尿病群で、その罹病期間が長くなるとともに TBV/ICV 比、HV/ICV 比、HV/TBV 比はいずれも有意に低下した。また糖尿病の診断時期別の解析では、中年期糖尿病群は非糖尿病群および老年期糖尿病群に比べ、海馬萎縮に関する 2 つの指標 (HV/ICV 比、HV/TBV 比) が有意に低下していた (図 1)。つまり、糖尿病が海馬萎縮を引き起こすまでには長期の曝露期間が必要であることがうかがえる。

これらの研究成果は脳萎縮・海馬萎縮を形態学的特徴とするアルツハイマー病の成因解明に大きく寄与することが期待される。

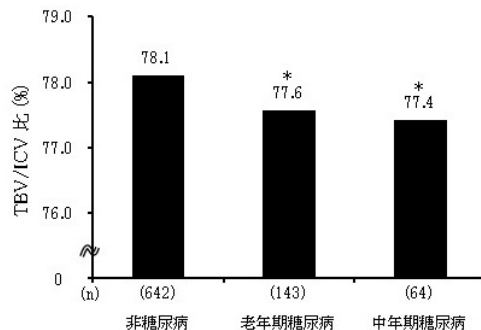
## (2) 地域高齢者における CMBs 有病率の検討

65 歳以上の住民における CMBs の有病率は 19% と推定された。有病率は女性 (14%) に比べ男性 (22%) で有意に高く、また加齢とともに上昇した (図 2)。部位別にみると、深部型 CMBs の有病率は 14%、脳葉型 CMBs の有病率は 10% であり、いずれの CMBs の有病率も男性で高く、加齢とともに上昇した (図 2)。

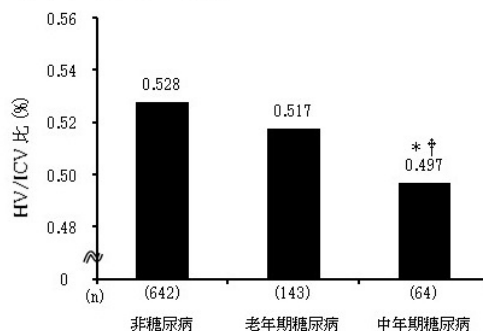
つまり、わが国の地域住民では 65 歳以上の 5 人に 1 人が CMBs を有していることが明らかとなった。CMBs は将来の脳卒中・認知症発症と関連することが知られているため、今後は CMBs の危険因子を明らかにして、その予防法を確立す

る必要がある。

(A) 全脳萎縮の指標



(B) 海馬萎縮の指標



(C) 海馬優位の脳萎縮の指標

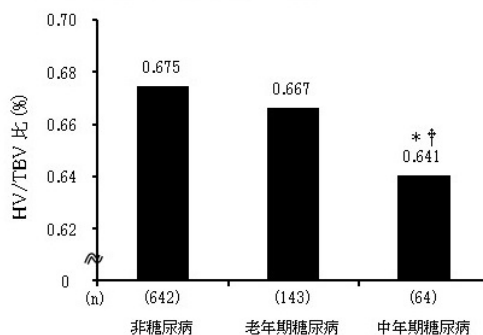


図 1 中年期および老年期糖尿病が脳萎縮・海馬萎縮に及ぼす影響

\*  $P < 0.05$  vs. 非糖尿病群

†  $P < 0.05$  vs. 老年期糖尿病群

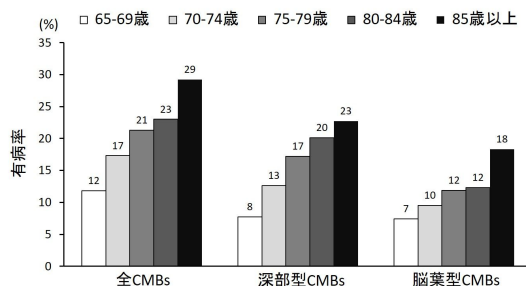


図 2 年齢階級別にみた微小脳出血の有病率

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

(雑誌論文) (計 5 件)

Hirabayashi N, Hata J, Ohara T, Mukai N, Nagata M, Shibata M, Gotoh S, Furuta Y, Yamashita F, Yoshihara K, Kitazono T, Sudo N, Kiyohara Y, Ninomiya T. Association between diabetes mellitus and hippocampal atrophy in elderly Japanese: the Hisayama Study. 査読あり. Diabetes Care (in press).

Kishimoto H, Ohara T, Hata J, Ninomiya T, Yoshida D, Mukai N, Nagata M, Ikeda F, Fukuhara M, Kumagai S, Kanba S, Kitazono T, Kiyohara Y. The long-term association between physical activity and risk of dementia in the community: the Hisayama Study. 査読あり. Eur J Epidemiol. 31:267-274, 2016.

Ohara T, Ninomiya T, Hata J, Ozawa M, Yoshida D, Mukai N, Nagata M, Iwaki T, Kitazono T, Kanba S, Kiyohara Y. Midlife and late-life smoking and risk of dementia in the community: the Hisayama Study. 査読あり. J Am Geriatr Soc. 63:2332-2339, 2015.

Ozawa M, Ohara T, Ninomiya T, Hata J, Yoshida D, Mukai N, Nagata M, Uchida K, Shirota T, Kitazono T, Kiyohara Y. Milk and dairy consumption and risk of dementia in an elderly Japanese population: the Hisayama Study. 査読あり. J Am Geriatr Soc. 62:1224-1230, 2014.

Ozawa M, Ninomiya T, Ohara T, Doi Y, Uchida K, Shirota T, Yonemoto K, Kitazono T, Kiyohara Y. Dietary patterns and risk of dementia in an elderly Japanese population: the Hisayama Study. 査読あり. Am J Clin Nutr. 97:1076-1082, 2013.

(学会発表) (計 5 件)

清原 裕. わが国における認知症の実態と予防: 久山町研究からのメッセージ. 第 53 回日本医療・病院管理学会学術総会. 2015 年 11 月 5 日. 福岡市.

清原 裕. 生活習慣病と認知症: 久山町研究. 第 22 回日本未病システム学会学術総会. 2015 年 10 月 12 日. 札幌市.

平林直樹, 秦 淳, 小原知之, 向井直子, 永田雅治, 柴田舞欧, 後藤聖司, 古田芳彦, 山下典生, 吉原一文, 北園孝成, 須藤信行, 清原 裕, 二宮利治. 地域高齢者における糖尿病と頭部 MRI 上の海馬萎縮との関係: 久山町研究. 第 22 回日本未病システム学会学術総会. 2015 年 10 月 11 日. 札幌市.

清原 裕. わが国における認知症の実態と

その予防: 久山町研究. 第 24 回日本脳ドック学会総会. 2015 年 6 月 6 日. 横浜市.

清原 裕. 生活習慣病と認知症: 久山町研究. 第 55 回日本人間ドック学会学術大会. 2014 年 9 月 4 日. 福岡市.

(図書) (計 1 件)

清原 裕. シナジー. 脳とこころのプライマリケア 2 知能の衰え. 章 総論. 認知症の疫学. 日野原重明, 宮岡 等(監修), 池田 学(編集). pp12-24, 2013.

(産業財産権)

○出願状況(計 0 件)

○取得状況(計 0 件)

(その他)

ホームページ等

九州大学大学院医学研究院環境医学分野  
<http://www.envmed.med.kyushu-u.ac.jp/>

## 6. 研究組織

(1)研究代表者

清原 裕 (KIYOHARA, Yutaka)  
九州大学・大学院医学研究院・教授  
研究者番号: 80161602

(2)研究分担者

神庭 重信 (KANBA, Shigenobu)  
九州大学・大学院医学研究院・教授  
研究者番号: 50195187

北園 孝成 (KITAZONO, Takanari)  
九州大学・大学院医学研究院・教授  
研究者番号: 70284487

二宮 利治 (NINOMIYA, Toshiharu)  
九州大学・大学院医学研究院・教授  
研究者番号: 30571765

秦 淳 (HATA, Jun)  
九州大学・大学院医学研究院・准教授  
研究者番号: 00448432

小原 知之 (OHARA, Tomoyuki)  
九州大学・大学院医学研究院・助教  
研究者番号: 20623630

小久保 喜弘 (KOKUBO, Yosihhiro)  
独立行政法人国立循環器病研究センター・  
医長  
研究者番号: 20393217

(3)連携研究者

なし