

疾患

## 生活習慣病と認知症の疫学

清原 裕

はじめに

わが国では、高齢人口が急速に増加し、高齢者の精神疾患として最も頻度の高い認知症が大きな医療・社会問題となっている。認知症の予防対策を講じるには、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。一方、わが国では、生活習慣の欧米化に伴い肥満、糖尿病、高脂血症などの代謝性疾患が急増している。これら代謝性疾患や高血圧

は合併しやすく、動脈硬化性疾患の危険性を大きく高めることから、今日このようなリスク重積症候群はメタボリックシンドローム(MetS)と呼ばれて、動脈硬化の危険因子として注目を集めている。

近年、MetSと認知症との関係を示唆する疫学調査の成績が散見されるようになった。そこで本稿では、MetSと認知機能低下あるいはアルツハイマー病との関連について検討した最近の疫学調査の成績を紹介し、その機序について触れる。

### メタボリックシンドロームの診断基準

これまでいくつかのMetSの診断基準が報告されている。表①に、疫学研究の分野で最もよく使われているNational Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)の診断基準を示す。この診断基準では、腹部肥満、高トリグリセリド血症、低HDLコレ

## ①メタボリックシンドロームの診断基準

National Cholesterol Education Program  
Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)

| 危険因子           | カットオフレベル  |
|----------------|-----------|
| 1. 腹囲          |           |
| 男性             | > 102cm   |
| 女性             | > 88cm    |
| 2. 中性脂肪        | 150mg/dL  |
| 3. HDL コレステロール |           |
| 男性             | < 40mg/dL |
| 女性             | < 50mg/dL |
| 4. 血圧          |           |
| 収縮期血圧          | 130mmHg   |
| または            |           |
| 拡張期血圧          | 85mmHg    |
| 5. 空腹時血糖値      | 110mg/dL  |

上記の1～5のうち少なくとも3つを満たすこと

ステロール血症、高血圧、高血糖の5つの項目のうち3つ以上を満たすものをMeSと定義している。WHOの診断基準ではインスリン抵抗性とアルブミン尿という特殊な検査項目を含んでいるのに対し、NCEP・ATP IIIの診断基準は日常の診療で使う簡便な検査項目だけで構成されているのが特徴である。また

International Diabetes Federation や日本の診断基準では、内臓脂肪蓄積がMeSの基盤にあるとの考えから腹部肥満の項目が必須であるが、NCEP・ATP IIIの診断基準では必須ではないなど、各診断基準間に違いがある。しかし、いずれの診断基準でも、偶然に多数の危険因子が重なっているのではなく、その基盤にインスリン抵抗性や内臓肥満という共通の発症機序が存在し、虚血性心疾患など動脈硬化性疾患の重要な促進因子であるという考えは一致している。

### メタボリックシンドロームと認知症

従来からアルツハイマー病の危険因子として加齢、性（女性）、アポリポ蛋白遺伝子多型などが知られていたが、近年MeSとアルツハイマー病との関連を示す疫学調査の報告が散見されるようになった。フィンランドKuopioの65～74歳の住民959名をMeSの有無で2群に分けてアルツハイマー病の有病率を検討した断

## ②メタボリックシンドロームとアルツハイマー病発症の関連

Finland Kuopio、959名、65～74歳、多変量解析

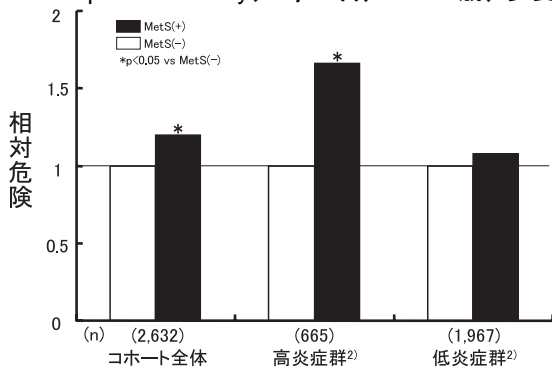
|                            | オッズ比 | p 値    |
|----------------------------|------|--------|
| メタボリックシンドローム <sup>1)</sup> | 2.46 | 0.008  |
| アポリポ蛋白 E4 陽性               | 3.66 | <0.001 |
| 教育 <sup>2)</sup>           | 0.70 | <0.001 |
| 血清総コレステロール <sup>3)</sup>   | 0.68 | 0.009  |
| 年齢 <sup>4)</sup>           | 1.13 | 0.390  |

1) National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III の診断基準

2) 教育年数1年増加あたり、3) 38.67mg/dL 上昇あたり、4) 1歳上昇あたり

面調査<sup>2)</sup>では、女性は MeS 群 8.3%、非 MeS 群 1.9%、男性はそれぞれ 3.8%、3.9%と、女性の MeS 群でアルツハイマー病の有病率が有意に高かった。男女込みの多変量解析では、MeS 群におけるアルツハイマー病のオッズ比は 2.46 で、MeS はアポリポ蛋白 E4 陽性、低教育年数、血清総コレステロール低値、年齢とは独立したアルツハイマー病の有意な関連因子であった(表②)。また、65歳以上の米国内一般住民 1、138名を対象としたコホート研究<sup>3)</sup>では、追跡開始時に持っていた高血圧、糖尿病、心疾患、喫煙の4つの危険因子の数が多いほどアルツハイマー病発症のリスクが高かった。一方、70～79歳の認知症のない米国住民 2、632名を対象にした Health, Aging and Body Composition 研究<sup>4)</sup>で、Mini-Mental State Examination の点数が3～5年の追跡期間中に5点以上低下したものを認知機能障害発症と定義し、MeS (NCEP-ATPIII 基準) がその発症

③炎症所見の有無別にみた認知機能障害発症に対するメタボリックシンドローム (MetS)<sup>3)</sup>の相対危険、The Health, Aging and Body Composition Study、2,632名、70~79歳、多変量調整<sup>3)</sup>



- 1) National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel IIIの診断基準
- 2) 高炎症群: C-reactive protein (CRP) 2.0mg/L かつ interleukin6 2.0pg/mL  
低炎症群: CRP < 2.0mg/L または interleukin6 < 2.0pg/mL
- 3) 調整因子: 年齢、教育、人種、Mini-Mental State Examination、うつ病スコア、飲酒、脳卒中既往、スタチン使用

に与える影響を検討している。その結果、年齢、教育、人種、Mini-Mental State Examination、うつ病スコア、飲酒、脳卒中既往、スタチン使用を調整した多変量解析において、MetSは認知機能障害発症の有意な危険因子となった(相対危険 1.20)。さらにこの対象者を追跡開始時の炎症所見 (C-reactive protein 2.0mg/L かつ interleukin 6 2.0pg/mL) の有無で2群に分けると、炎症所見が高い群では認知機能障害発症に対するMetSの相対危険は1.66で有意に高かったが、炎症所見が低い群ではそのような関連は認められなかった(図③)。粥状動脈硬化と炎症には密接な関連があることから、比較的動脈硬化が進んだ高炎症群において、MetSはより強く認知機能の低下に影響すると推測される。

以上のように、これまで報告された数少ない疫学調査では、MetSとアルツハイマー病や認知機能低下との間に明らかな関連が認められて

いる。

## インスリン抵抗性と認知症

MeSの発症基盤にインスリン抵抗性が存在すると考えられている。インスリン抵抗性はインスリン感受性が低下した状態で、代償性に高インスリン血症をもたらす。インスリン抵抗性および高インスリン血症は動脈硬化を進展させることから、脳血管性認知症の危険因子となる可能性が高い。一方、いくつかの疫学研究によつて、高インスリン血症やインスリン抵抗性とアルツハイマー病との関連が報告されている。<sup>5</sup>基礎的研究の分野において、インスリンがアミロイド タンパク(A $\beta$ )の代謝に関わることが知られており、アルツハイマー病患者の脳ではインスリン分解酵素の減少・不活性化によりA $\beta$ の分解速度の低下が見られることが指摘されている。<sup>5</sup>高インスリン血症は、脳のインスリン分解酵素の減少を介して神経細胞内のA $\beta$ の蓄

積に関与すると考えられている。さらにインスリンはタウのリン酸化を調節しており、神経原線維変化の形成に関与していることも示唆されている。<sup>5</sup>以上のようにいくつかの機序を通して、MeSの発症基盤と考えられるインスリン抵抗性は、認知症の危険因子として重要な役割を果たしている可能性がある。

## おわりに

最近の海外の疫学調査において、MeSが認知症の発症に関与する可能性が示されている。生活習慣の欧米化によつてMeSが増えつつあるわが国でも、この問題について早急に疫学研究で検証する必要がある。MeSの是正は動脈硬化性疾患だけではなく、アルツハイマー病を含む認知症の予防にもつながる可能性がある。(九州大学大学院医学研究院 教授 環境医学)

## 文献

1) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of

- High Blood Cholesterol in Adults : Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III ). *JAMA*, 87, 2486~2497 (2001)
- ②Vanhanen, M., et al. : Association of metabolic syndrome with Alzheimer disease. *Neurology*, 67, 843~847(2006)
- ③Luchsinger, J. A., et al. : Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology*, 65, 545~551(2005)
- ④Yaffe, K., et al. : The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. *JAMA*, 292, 2237~2242 (2004)
- ⑤Craft, S., et al. : Insulin and neurodegenerative disease : shared and specific mechanisms. *Lancet Neurol.*, 3, 169~178(2004)