

主論文の要旨

**Relationship Between Fasting Blood Glucose Levels in
Middle Age and Cognitive Function in Later Life:
The Aichi Workers' Cohort Study**

〔 中年期の空腹時血糖と高齢期の認知機能との関連 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
社会生命科学講座 国際保健医療学・公衆衛生学分野

(指導：八谷 寛 教授)

霜田 真子

【緒言】

人口高齢化に伴う認知症患者の増加は社会的にも負担が大きく、効果的な予防対策の立案が求められている。認知症の前段階の状態である軽度認知障害の予防に対する関心が高まっている。

糖尿病(DM)は、アルツハイマー型認知症や血管性認知症の危険因子として知られており、糖尿病と認知症の関連に関するメタ解析において、空腹時血糖高値は、非高値に比べて全認知症のリスクが 1.2 倍高くなることが示されている。メタ解析には、45~75 歳の者を 5~10 年間追跡した調査が 7 つ含まれた。しかし、60 歳以上の日本人を 15 年間追跡した調査では、空腹時血糖値と認知症発症リスクに関連は認められなかった。また軽度認知障害については、過去に 9 つの高齢者を対象としたコホート研究が DM との関連性を報告している。しかし、中年期の DM や血糖高値とその後の軽度認知障害発症との関連についてはまだ十分解明されていない。

さらに、軽度認知障害のスクリーニングに日本語版 Montreal Cognitive Assessment (MoCA-J)を用いた長期的な疫学研究はまだ少ない。

そこで、日本人の長期縦断データを用いて、中年期の空腹時血糖値と 16 年後の認知機能との関連を検討した。

【方法】

中部地方の自治体に 2002 年に勤務していた者を対象に実施したベースライン調査に参加、かつ 2016 年までに退職し、2018 年に実施した退職者を対象とする認知機能等の調査に参加した、2018 年時点で 60-79 歳の元自治体職員を対象とした(276 名)。そのうち、解析に用いる変数に欠損値のない 253 名(うち男性 206 名、平均年齢 53.3 歳)を解析の対象とした。

2002 年の空腹時血糖値に基づき、血糖正常群(≤ 99 mg/dL)、空腹時血糖異常(IFG)群(100-125 mg/dL)、糖尿病(DM)群(≥ 126 mg/dL または DM 既往歴の申告のあった者)に群別化し、MoCA-J 得点との関連を一元配置共分散分析により解析した。共変量には、2002 年の年齢、性別、教育年数、喫煙習慣、飲酒量、身体活動の有無、body mass index (BMI)、収縮期血圧、推算糸球体濾過量(eGFR)、総コレステロールを用いた。性別、喫煙習慣、飲酒量、身体活動の有無以外は連続量として解析に用いた。次に、MoCA-J 得点は、25 点以下を認知機能低下の基準とし、空腹時血糖値群との関連性を上記共変量で調整したロジスティックス回帰分析により解析し、多変量調整オッズ比を関連性の指標として求めた。

また、DM の罹患期間により関連性が異なるかどうか調べるための一試みとして、ベースライン時の年齢(54 歳以下と 55 歳以上)による層別解析を行った。さらに、DM 治療を含む既往歴を考慮せず、ベースライン調査時の血糖値のみで正常群、IFG 群、DM 群を定義して MoCA-J 得点さらに認知機能低下との関連も調べた。

【結果】

ベースライン時に、血糖正常群、IFG 群、DM 群には各 180 名、50 名、23 名が該当した。3 群間で、性別割合、教育年数、飲酒量、身体活動の有無、BMI、総コレステロールは有意に異ならなかった。しかし、年齢は DM 群で他の 2 群に比べて有意に高く、現喫煙者の割合も DM 群で有意に低かった一方、収縮期血圧は IFG 群で正常群に比し有意に高く、eGFR は有意に低値であった。

MoCA-J の平均得点は、全体で 25.0 点、血糖正常群 25.2 点、IFG 群 24.9 点、DM 群 23.5 点で、DM 群は血糖正常群より有意に低かった ($p=0.01$, 傾向性 $p<0.01$)。全ての共変量を調整した多変量調整平均値も、血糖正常群 25.2 点、IFG 群 24.8 点、DM 群 23.4 点となり、同様の傾向を示した ($p=0.02$, 傾向性 $p<0.01$)。MoCA-J が 25 点以下の認知機能低下は全体で 49%、血糖正常群 43%、IFG 群 58%、DM 群 74%であった。血糖正常群を基準とした認知機能低下のオッズ比は、DM 群で 3.71 (95% 信頼区間: 1.40-9.84) で、この関連性は全ての共変量を調整しても 3.29 (95%信頼区間: 1.10-9.80) と変わらなかった。

治療の有無を含む既往歴を群分けに考慮せず空腹時血糖値のみに基づいて 3 群を分類したところ、血糖正常群 186 名、IFG 群 59 名、DM 群 8 名となった。3 群間の多変量調整 MoCA-J 平均点は、正常群 25.2 点、IFG 群 24.4 点、DM 群 22.8 点で、DM 群は血糖正常群より有意に低かった ($p=0.028$)。また、認知機能低下の多変量調整オッズ比は、血糖正常群を基準として、IFG 群で 2.26 (95%信頼区間: 1.10-4.66)、DM 群で 4.90 (95%信頼区間: 0.51-46.87) だった。

ベースラインの年齢別層化分析について、40~54 歳における、多変量調整 MoCA-J 平均点は、血糖正常群 25.7 点、IFG 群 24.7 点、DM 群 24.5 点 ($p=0.078$, 傾向性 $p=0.095$)、55 歳以上における多変量調整 MoCA-J 平均点は、血糖正常群 24.0 点、IFG 群 24.4 点、DM 群 21.8 点であった ($p=0.137$, 傾向性 $p=0.072$)。

【考察】

我々は、日本のコホート研究において、中年期の空腹時血糖値と 15 年以上の追跡後の認知機能との関係を調査し、中年期に DM を発症した人は、空腹時血糖値正常群に比べて、高齢期の MoCA-J 得点が低く、認知機能低下のリスクが高いことを明らかにした。高齢者における DM と軽度認知障害の関係についてはいくつかの研究があるが、我々の知る限り、日本人の中年期を対象にした将来の認知機能低下リスクに関する研究は行われていない。

今回の研究では、参加者の 49.0%が MoCA-J を用いて評価した認知機能低下を呈していた。この有病率は、地域に住む健康な高齢者を対象とした先行研究 (65.2%) よりも低値を示した。この違いは、本研究の平均年齢 (69.9 歳) が先行研究 (76.3 歳) よりも低かったためと考えられる。

高血糖や高インスリン血症は、アルツハイマー病の危険因子である老人斑や神経原線維変化の蓄積に影響を及ぼす可能性が示されている。さらに、慢性的な高血糖は、酸化ストレス増加により神経細胞を損傷し、認知症を引き起こしやすくする可能性が

ある。今回の知見の臨床的意義は、血糖正常群と DM 群の間で MoCA-J 平均得点に 2 点の差が認められたことにあると考えられる。本研究対象者における年齢と MoCA-J 得点の関連性に基づくと、血糖正常群と DM 群の差は 8 歳程度の年齢の差に相当する。すなわち、高齢期の認知機能低下を予防・遅延させるためには、中年期からの血糖値の管理、DM の予防が重要であることを示している。

この研究の限界点をいくつか述べる。まず、参加者は退職しているものの、調査に参加するのに十分な健康状態であった。第 2 に、参加者は追跡調査を受けているコホート全体から無作為に選ばれたが、2018 年の調査に実際に参加したのは、招待された人の約 40% だった。非参加者のベースラインの年齢や糖尿病有病率などの特性は、参加者の特性と同様だったが、非参加者との間に何らかの系統的な違いがある可能性は否定できない。第 3 に、参加者数、特に女性の対象者数が少なかったため、男女別の分析結果を示すことができなかった。信頼性が高い分析とはいかないまでも男女別の分析を試行した結果、DM が MoCA-J 得点の低値や認知機能低下リスクと関連するという主な知見は、男女ともに観察された。第 4 に、IFG および DM の有無を判定するために空腹時血糖値を用いたが、DM の者が IFG 群に含まれたり、DM でない者が DM 群に含まれる誤分類があった可能性がある。今後、経口ブドウ糖負荷試験や HbA1c を用いた研究が必要かもしれない。ただし、この誤分類は、追跡調査で把握された認知機能とは関連はしないため、認められた関連性がこの誤分類によるものとは考えない。最後に、認知機能低下を判定するためのスクリーニングツールとして MoCA-J のみを使用した。認知機能低下は正式に診断されていないため、他の検査が必要かもしれない。

【結語】

中年期の空腹時血糖値と高齢期の MoCA-J 得点の間には、交絡要因に独立した負の関連があることが示された。中年期の血糖コントロールにより、認知機能低下が予防される可能性が示唆された。