

第108回日本精神神経学会学術総会
精神医学奨励賞受賞講演

わが国の地域一般住民における耐糖能レベルと認知症発症リスク： 久山町研究

小原 知之 (九州大学大学院医学研究院精神病態医学)

近年、欧米の追跡調査で糖尿病と認知症の関係が注目されているが、両者の関係について一定の見解は得られていない。福岡県久山町で継続中の精度の高い老年期認知症の疫学調査の成績を用いて、耐糖能レベルと認知症発症の関係を検討した。対象は1988年の同県同町の循環器健診で75g経口糖負荷試験を受けた認知症のない60歳以上の住民1,017人で、この集団を15年間前向きに追跡した。その成績によると、糖尿病は脳血管性認知症 (VaD) とともにアルツハイマー病 (AD) 発症の有意な危険因子であった。血糖レベル別に検討してみると、空腹時血糖レベルの上昇と認知症発症の間に明らかな関連は認めなかった。一方、負荷後2時間血糖レベルが高くなるにつれて VaD および AD の発症リスクは有意に上昇した。

<索引用語：認知症，糖尿病，アルツハイマー病，脳血管性認知症，疫学>

はじめに

糖尿病は最も一般的な代謝性疾患の1つであり、その有病率は世界的規模で増加している。近年、欧米の疫学研究で糖尿病は認知症発症の独立した危険因子であると報告する疫学研究が散見されるようになった^{9,18,19}。しかし、病型別にみると、糖尿病は多くの研究で脳血管性認知症 (VaD) の有意な危険因子であるものの、糖尿病とアルツハイマー病 (AD) との関連については、関連があるという報告と関連がないという報告があり、両者の関係は必ずしも一致していない^{1,7~11,18,19}。その理由として、研究対象者の違いとともに、糖尿病の定義や認知症の病型診断などの研究方法が調査間で違うことが挙げられる。

そこで、福岡県久山町で長年にわたり継続中の精度の高い生活習慣病の疫学調査 (久山町研究) の成績から、日本人の地域高齢住民を対象に75g経口糖負荷試験 (OGTT) で定義した耐糖能レベルと認知症発症との関係を検討した。

I. 久山町における認知症の疫学調査

1961年に始まった久山町研究は、コホート研究の研究スタイルを基本としている。この町の住民は、研究当初から現在に至るまで年齢・職業構成および栄養摂取状況がわが国の平均レベルにあり、偏りがほとんどない典型的な日本人の集団といえる。この町では、1985年に65歳以上の全高齢住民を対象に第1回目の認知症の有病率調査が行われ、その後1992年、1998年、2005年にも同様の調査が実施された²⁴。各調査の受診者はそれぞれ887人 (受診率95%)、1,189人 (97%)、1,437人 (99%)、1,566人 (92%)で、受診率はいずれも90%を超えている。全ての年でほぼ同一の2段階方式の調査法がとられ、第1段階のスクリーニング調査では原則的に各対象者を医師が直接面接し、長谷川式簡易知能評価スケール (HDS) やその改訂版、Mini-Mental State Examination (MMSE) などの神経心理テストを用いて認知機能レベルの低下者を抽出した。認知症が疑われた

者に対して2次調査を行い、家族・主治医からの病歴聴取と神経・理学的所見より、DSM-IIIあるいはDSM-III-R、柄澤らの「老人ぼけの程度の臨床的判定基準」、Hachinskiの虚血スコアを用いて臨床的に認知症の有無、重症度、病型を判定した。さらに、この有病率調査を受診した者を脱落例なく全員追跡し、非認知症例からの認知症の発症率や危険因子、その時代的变化を検討している。そして、認知症発症者の脳を頭部CT/MRIおよび剖検によって形態学および神経病理学的に調べ（剖検率80%）、その病型を再評価している。

II. 研究方法

1. 対象集団

1988年の久山町の循環器健診に参加した60歳以上の久山町住民1,228人（この年齢層の人口の91.1%）のうち、認知症と診断された33人、朝食後の90人、インスリン治療者5人、75g OGTTができなかった81人を除いた1,019人が75g OGTTを受けた。さらにこの1,019人から追跡開始までに死亡した2人を除いた、1,017人（男性437人、女性580人）を本研究の対象者とした。この集団を1988年から2003年までの15年間前向きに追跡した（平均追跡期間10.9年）。

2. 認知症の診断

認知症の診断は、米国精神医学会による精神疾患の診断と統計のためのマニュアル改訂第3版(DSM-III-R)のガイドラインに基づいた³⁾。ADおよびVaDの診断には、それぞれNational Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA)¹³⁾とBranch of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke with support from the Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN)の診断基準²¹⁾を用いた。対象者が死亡した場合は九州大学病理学教室で剖検を行い、詳細な神経病理学的評価を行った。ADの神

経病理学的診断は、老人斑および神経原線維性変化の頻度をConsortium to Establish a Registry for Alzheimer's Diseaseの基準¹⁴⁾とBraakの分類⁵⁾に基づいて評価し、National Institute on Aging-Reagan Instituteの基準に従って行った²⁵⁾。VaDの病理学的診断は、原因となる脳卒中または脳血管病変があり、他の認知症病型を示す神経病理学的変化がないことで診断した。精神科医が全ての認知症例の判定を行った。追跡期間中に232名が認知症を発症し、そのうち209例(90.1%)の脳を剖検あるいはCT/MRIで形態学および神経病理学的に調べた。全認知症例のうちAD 18例、VaD 11例が他の認知症病型を合併しており、混合型認知症例はその他の認知症（その他）に分類した。認知症例の病型別内訳は、AD 105例、VaD 65例、その他62例であった。

3. 危険因子

耐糖能レベルは1998年の世界保健機関(WHO)の基準で定義し、正常耐糖能（正常）、空腹時血糖障害(impaired fasting glycemia: IFG)、耐糖能異常(impaired glucose tolerance: IGT)、糖尿病の4群に分類した²⁾。正常は空腹時血糖値<110 mg/dLかつ負荷後2時間血糖値<140 mg/dLで、IFGは空腹時血糖値110~125 mg/dLかつ負荷後2時間血糖値<140 mg/dLで、IGTは空腹時血糖値<126 mg/dLかつ負荷後2時間血糖値140~199 mg/dLで、糖尿病は空腹時血糖値 \geq 126 mg/dLかつ/または負荷後2時間血糖値 \geq 200 mg/dLで定義した。

4. 統計学的解析

全ての統計学的解析はSAS software package, version 9.2 (SAS Institute, Cary, NC, USA)を用いて行った。性・年齢調整した危険因子の平均値は共分散分析で算出した。危険因子の頻度は直接法を用いて性・年齢調整した。認知症の発症率は人年法を用いて計算し、5歳ごとの年齢層で区切った全対象者を基準人口として直説法を用いて性・年齢調整した。耐糖能レベル、空腹時および

表 1 WHO 基準 (1998 年) 別にみた認知症の危険因子の平均値と頻度, 性・年齢調整, 1988 年
(文献 17 より一部改変して引用)

	正常 (n=559)	Impaired fasting glycemia (n=73)	Impaired glucose tolerance (n=235)	糖尿病 (n=150)
年齢, 歳 (SD)	68 (6)	70 (6)*	69 (6)	69 (6)
男性, %	40.8	52.1	43.8	45.3
空腹時血糖値, mg/dL (SD)	96 (16)	115 (16)**	104 (16)**	139 (16)**
糖負荷後 2 時間血糖値, mg/dL (SD)	105 (39)	106 (39)	160 (39)**	267 (39)**
収縮期血圧, mmHg (SD)	133 (21)	141 (21)**	143 (21)**	145 (21)**
拡張期血圧, mmHg (SD)	75 (10)	76 (10)	78 (10)**	77 (10)*
高血圧, %	43.8	66.7**	63.2**	62.2**
心電図異常, %	20.6	31.7	18.8	21.6
Body mass index, kg/m ² (SD)	21.8 (3.0)	22.2 (3.0)	23.2 (3.0)**	23.2 (3.0)**
腹囲/腰囲比, cm/cm (SD)	0.91 (0.07)	0.93 (0.07)*	0.93 (0.07)**	0.94 (0.07)**
血清総コレステロール値, mg/dL (SD)	206 (42)	212 (42)	209 (42)	220 (42)**
追跡開始時の脳卒中の既往, %	3.3	3.5	5.9	6.3
6 年以下の教育, %	10.3	12.5	13.9	11.3
喫煙, %	23.5	23.8	23.5	22.7
飲酒, %	23.4	29.0	27.7	34.8**
身体活動度, %	20.2	22.8	16.8	14.7

全ての値を平均値または%で示す。平均年齢は性調整した。男性の割合は年齢調整した。

WHO: 世界保健機関, SD: 標準偏差; 高血圧: 血圧 \geq 140/90 mmHg または調査時の降圧薬の使用
心電図異常はミネソタコード 3-1, 4-1, 4-2, 4-3 または 8-3 で定義した。

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs. 正常

糖負荷後 2 時間血糖レベルにおける調整ハザード比と 95%信頼区間は, Cox 比例ハザードモデルを用いて計算した。全ての解析において, 両側検定で p 値 0.05 未満を統計学的に有意とした。

5. 倫理的配慮

本研究は臨床研究に対する九州大学大学院医学研究院等倫理審査委員会の承認のもとで行われ, 対象者からは署名によるインフォームドコンセントを得た。

Ⅲ. 結 果

1. 耐糖能レベルと認知症発症の関係

表 1 に, WHO 基準別にみた性・年齢調整した追跡開始時の危険因子の平均値または頻度を示す。収縮期および拡張期血圧, body mass index, 腹囲/腰囲比, 総コレステロール値の平均値と高血圧および飲酒の頻度は, 正常群と比べて, IFG, IGT または糖尿病群で高かった。

WHO 基準で定義した耐糖能レベルと認知症発症との関係を検討したところ, 性・年齢調整後の AD の発症率 (対 1,000 人年) は正常群 8.6, IFG 群 6.6, IGT 群 11.7, 糖尿病群 14.2 で, 正常群と比べて糖尿病群で有意に高かった。VaD の発症率はそれぞれ 5.1, 7.1, 7.8, 8.7 で, IGT 群および糖尿病群で有意差を認めた。さらに, 年齢, 性, 高血圧, 心電図異常, body mass index, 腹囲/腰囲比, 血清総コレステロール値, 追跡開始時の脳卒中の既往, 教育, 喫煙, 飲酒, 身体活動度を調整しても, 糖尿病は AD 発症の有意な危険因子であった。一方, VaD の発症リスクは多変量調整するといずれの群でも有意ではなかった (表 2)。

2. 血糖レベルと認知症発症の関係

さらに, 上記の集団を空腹時血糖値 (100 未満, 100~109, 110~125, 126 mg/dL 以上) および糖負荷後 2 時間血糖値 (120 未満, 120~139, 140~199, 200 mg/dL 以上) のレベルで 4 群に分けて

表2 WHO基準による耐糖能レベル別にみた全認知症とその病型の性・年齢調整した発症率および調整したハザード比と95%信頼区間（文献17より一部改変して引用）

	耐糖能レベル	人年 (n)	発症数 (n)	性・年齢調整発症率 (対1,000人年)	性・年齢調整ハザード比 (95% CIs)	p	多変量調整ハザード比 (95% CIs)	p
全認知症	正常	6,658	115	20.1	1 (対照)		1 (対照)	
	IFG	854	13	16.0	0.74 (0.42-1.31)	0.30	0.63 (0.35-1.13)	0.12
	IGT	2,611	63	24.9	1.40 (1.03-1.91)	0.03	1.35 (0.98-1.86)	0.07
	DM	1,544	41	29.3	1.71 (1.19-2.44)	0.003	1.74 (1.19-2.53)	0.004
アルツハイマー病	正常	6,658	51	8.6	1 (対照)		1 (対照)	
	IFG	854	5	6.6	0.63 (0.25-1.57)	0.32	0.61 (0.24-1.55)	0.29
	IGT	2,611	29	11.7	1.46 (0.92-2.30)	0.11	1.60 (0.99-2.59)	0.05
	DM	1,544	20	14.2	1.94 (1.16-3.26)	0.01	2.05 (1.18-3.57)	0.01
脳血管性認知症	正常	6,658	27	5.1	1 (対照)		1 (対照)	
	IFG	854	6	7.1	1.40 (0.58-3.41)	0.46	1.01 (0.41-2.52)	0.98
	IGT	2,611	20	7.8	1.86 (1.05-3.32)	0.04	1.39 (0.76-2.54)	0.29
	DM	1,544	12	8.7	2.07 (1.05-4.09)	0.04	1.82 (0.89-3.71)	0.09
その他の認知症	正常	6,658	37	6.4	1 (対照)		1 (対照)	
	IFG	854	2	2.2	0.36 (0.09-1.51)	0.16	0.34 (0.08-1.44)	0.14
	IGT	2,611	14	5.5	0.96 (0.52-1.78)	0.90	0.94 (0.49-1.78)	0.84
	DM	1,544	9	6.5	1.10 (0.53-2.28)	0.80	1.19 (0.56-2.52)	0.66

WHO：世界保健機関，CI：信頼区間；IFG：impaired fasting glycemia；IGT：impaired glucose tolerance；DM：糖尿病
多変量調整には年齢，性，高血圧，心電図異常，body mass index，腹囲/腰囲比，血清総コレステロール値，追跡開始時の脳卒中の既往，教育，喫煙，飲酒，身体活動度を用いた。

血糖レベルと認知症発症の関係を検討した。その結果，空腹時血糖レベルとADおよびVaD発症との間に明らかな関連は認めなかった（表3）。一方，糖負荷後2時間血糖レベルの上昇に伴い多変量調整したADおよびVaDの発症リスクは直線的に増加した（表4）。糖負荷後2時間血糖レベル120 mg/dL未満の群に比べて，ADの発症リスクは140～199 mg/dLの群で1.9倍，200 mg/dL以上の群で3.4倍有意に上昇し，VaDの発症リスクは200 mg/dL以上の群で2.7倍有意に高かった

IV. 考 察

これまでの前向き追跡研究では，糖尿病とAD発症の関係については一定した結果が得られていないが，ほとんどの研究で糖尿病はVaD発症の有意な危険因子だった^{7,10,11,19,27}。糖尿病を随時血糖または臨床情報で定義したコホート研究では，糖尿病とAD発症の間に有意な関連は認めなかつ

た^{17,10,11,27}。一方，ADの発症リスクは糖尿病群で有意に高かったと報告した研究のほとんどは，75 g OGTTを用いて糖尿病を定義している^{9,18,19}。後者の報告は本研究の結果と一致している。このことは，糖尿病の定義法の違いが糖尿病と認知症発症，特にAD発症との関係の不一致につながっていること，そして糖尿病と認知症発症の関係に関する疫学研究において，75 g OGTTが糖尿病の定義に必須であることを示唆している。

本研究では，VaDの発症率は正常群と比べてIGT群または糖尿病群で有意に高かったが，この関係は多変量調整すると有意ではなくなった。これはVaDの発症数が少なかったことによるかもしれない。また，表1に示すように，IGTまたは糖尿病のレベルでは，高血圧，肥満，脂質異常症など心血管病の危険因子として知られている因子が集積している。つまり，IGTおよび糖尿病はこれらの危険因子，特に高血圧を介してVaDの発

表3 空腹時血糖レベル別にみた全認知症とその病型の性・年齢調整した発症率および調整したハザード比と95%信頼区間 (文献17より一部改変して引用)

	空腹時 血糖レベル (mg/dL)	人年 (n)	発症数 (n)	性・年齢 調整発症率 (対1,000人年)	性・年齢 調整ハザード比 (95% CIs)	p	多変量調整 ハザード比 (95% CIs)	p
全認知症	<100	5,589	101	20.7	1 (対照)		1 (対照)	
	100-109	3,286	71	25.1	1.21 (0.89-1.64)	0.22	1.18 (0.86-1.61)	0.31
	110-125	1,724	39	21.6	1.13 (0.78-1.64)	0.52	0.96 (0.65-1.41)	0.82
	≥126	1,067	21	22.3	1.14 (0.71-1.82)	0.60	1.21 (0.75-1.96)	0.44
				p for trend : 0.42		p for trend : 0.63		
アルツハイマー病	<100	5,589	48	10.1	1 (対照)		1 (対照)	
	100-109	3,286	30	10.3	1.14 (0.72-1.80)	0.58	1.11 (0.69-1.77)	0.68
	110-125	1,724	16	9.1	1.00 (0.57-1.77)	0.99	0.99 (0.49-1.64)	0.72
	≥126	1,067	11	11.9	1.29 (0.67-2.48)	0.45	1.41 (0.72-2.76)	0.32
				p for trend : 0.56		p for trend : 0.58		
脳血管性認知症	<100	5,589	24	4.9	1 (対照)		1 (対照)	
	100-109	3,286	19	6.7	1.29 (0.71-2.36)	0.41	1.19 (0.64-2.19)	0.58
	110-125	1,724	17	8.7	1.93 (1.03-3.61)	0.04	1.48 (0.77-2.84)	0.24
	≥126	1,067	5	5.2	1.10 (0.42-2.89)	0.84	0.99 (0.37-2.69)	0.99
				p for trend : 0.19		p for trend : 0.49		

CI : 信頼区間

多変量調整には年齢, 性, 高血圧, 心電図異常, body mass index, 腹囲/腰囲比, 血清総コレステロール値, 追跡開始時の脳卒中の既往, 教育, 喫煙, 飲酒, 身体活動度を用いた.

表4 糖負荷後2時間血糖レベル別にみた全認知症とその病型の性・年齢調整した発症率および調整したハザード比と95%信頼区間 (文献17より一部改変して引用)

	糖負荷後2時間 血糖レベル (mg/dL)	人年 (n)	発症数 (n)	性・年齢 調整発症率 (対1,000人年)	性・年齢 調整ハザード比 (95% CIs)	p	多変量調整 ハザード比 (95% CIs)	p
全認知症	<120	5,354	85	17.6	1 (対照)		1 (対照)	
	120-139	2,277	44	20.9	1.25 (0.87-1.80)	0.24	1.16 (0.78-1.71)	0.47
	140-199	2,844	67	24.7	1.54 (1.12-2.12)	0.009	1.50 (1.07-2.11)	0.02
	≥200	1,192	36	32.8	2.32 (1.57-3.44)	<0.001	2.47 (1.62-3.77)	<0.001
				p for trend : <0.001		p for trend : <0.001		
アルツハイマー病	<120	5,354	37	7.6	1 (対照)		1 (対照)	
	120-139	2,277	20	8.8	1.23 (0.71-2.12)	0.46	1.49 (0.83-2.67)	0.17
	140-199	2,844	30	11.3	1.56 (0.96-2.53)	0.07	1.87 (1.13-3.12)	0.02
	≥200	1,192	18	15.8	2.75 (1.56-4.85)	<0.001	3.42 (1.83-6.40)	<0.001
				p for trend : <0.001		p for trend : <0.001		
脳血管性認知症	<120	5,354	21	4.6	1 (対照)		1 (対照)	
	120-139	2,277	12	6.3	1.49 (0.73-3.04)	0.27	1.14 (0.54-2.41)	0.73
	140-199	2,844	20	7.2	1.87 (1.01-3.45)	0.04	1.38 (0.72-2.64)	0.34
	≥200	1,192	12	11.2	3.15 (1.55-6.43)	0.002	2.66 (1.24-5.70)	0.01
				p for trend : 0.002		p for trend : 0.02		

CI : 信頼区間

多変量調整には年齢, 性, 高血圧, 心電図異常, body mass index, 腹囲/腰囲比, 血清総コレステロール値, 追跡開始時の脳卒中の既往, 教育, 喫煙, 飲酒, 身体活動度を用いた.

症リスクを上昇させているのかもしれない。

本研究では、糖負荷後2時間血糖レベルの上昇は、ADおよびVaDの発症リスクと密接に関連したが、空腹時血糖レベルについては、そのような関連は認めなかった。これまでに空腹時血糖および糖負荷後2時間血糖レベルと認知症発症との関係を検討した前向き追跡研究はほとんどない。Uppsala Longitudinal Study of Adult Menのみが空腹時血糖レベルとADおよびVaD発症との関係を検討しており^{22,23)}、空腹時血糖レベルの上昇はADおよびVaDの明らかな危険因子でなかったと結論づけている。この報告は我々の結果と一致している。また、Uppsala Longitudinal Study²³⁾とHonolulu-Asia Aging Study¹⁹⁾は、糖負荷後2時間血糖レベルとADおよびVaD発症の関係を検討したが、両者の間に有意な関連は認めなかった。これらの報告と本研究結果は一致していない。久山町住民の死亡例を対象とした臨床病理学的研究では、糖負荷後2時間血糖レベルの上昇は交絡因子の調整後も老人斑形成のリスクと有意に関連したが、空腹時血糖レベルではこのような関連は認めなかった¹²⁾。この報告と本研究の結果は、糖負荷後2時間血糖レベルの上昇は老人斑形成、つまりAD発症に重要な役割を演じていることを示唆している。一方、糖負荷後2時間血糖レベルの上昇は、VaDの主な原因である脳卒中の発症と密接に関連することがよく知られており、糖負荷後2時間血糖レベルの上昇はVaD発症とも密接な関連があると考えられる。

糖尿病または高血糖は様々な機序を介して認知症の発症にかかわると考えられている⁴⁾。糖尿病は脳動脈硬化を促進して脳梗塞を発生させるとともに、微小血管病変を引き起こして潜在的な脳虚血を惹起し、VaD発症をもたらす。また、高血糖(特に食後高血糖)による酸化ストレスの上昇や高血糖状態が長期間持続することで形成される終末糖化産物は、ADの中核物質であるアミロイドβ蛋白(Aβ)の沈着や、タウ形成に関与することも指摘されている。その他の機序として、インスリン代謝異常がAD発症に関与するという考えが

ある⁴⁾。インスリンはAβの分泌を促すとともに、細胞外でAβの分解作用を有するインスリン分解酵素(insulin-degrading enzyme: IDE)と競合してAβの分解を阻害するといわれている。さらに最近では、血管因子がAD発症に関与することを示す知見が得られている⁴⁾。糖負荷後2時間血糖値は高血糖によって引き起こされる酸化ストレスの良い指標となり^{15,26)}、インスリン抵抗性と関連することが報告されている²⁰⁾。酸化ストレスとインスリン抵抗性の亢進は、Aβと神経原線維性変化の蓄積の先駆けとなる^{4,16)}とともに脳内の動脈硬化を促進し⁶⁾、ADおよびVaD発症のリスクを高める可能性がある。高血糖および糖尿病が認知症発症に及ぼす機序を明らかにするために、さらなる研究が必要である。

おわりに

久山町研究では、糖尿病はADおよびVaD発症の共通した危険因子であった。また、糖負荷後2時間血糖値の上昇がADおよびVaDの発症リスクと密接に関連することより、食後血糖値の適正化が将来の認知症予防に重要であるといえよう。

謝 辞

この度は精神医学奨励賞という大変名誉ある賞を受賞させていただきました。受賞論文である本研究は皆様もご存じの通り、地域住民を対象とした疫学研究ですので、私1人の業績ではございません。これまでの久山町研究を支えてくださった九州大学の諸先輩方と九州大学大学院医学研究院環境医学分野教授清原裕先生、並びに私の主任教授であります神庭重信先生、および門司晃先生をはじめとします九州大学大学院医学研究院精神病態医学の同門の皆様にご場をお借りして厚く御礼申し上げます。

なお、受賞対象となった論文は2報ありますが、本稿では糖尿病と認知症発症の関係について報告させていただきました。

文 献

- 1) Akomolafe, A., Beiser, A., Meigs, J. B., et al.: Diabetes mellitus and risk of developing Alzheimer disease: results from the Framingham Study. Arch Neurol, 63; 1551-1555, 2006

- 2) Alberti, K. G., Zimmet, P. Z.: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1 : diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*, 15 ; 539-553, 1998
- 3) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd ed., revised. American Psychiatric Association, Washington, D. C., 1987
- 4) Biessels, G. J., Staekenborg, S., Brunner, E., et al.: Risk of dementia in diabetes mellitus : a systematic review. *Lancet Neurol*, 5 ; 64-74, 2006
- 5) Braak, H., Braak, E.: Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*, 82 ; 239-259, 1991
- 6) Ceriello, A., Taboga, C., Tonutti, L., et al.: Evidence for an independent and cumulative effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on endothelial dysfunction and oxidative stress generation : effects of short- and long-term simvastatin treatment. *Circulation*, 106 ; 1211-1218, 2002
- 7) Hassing, L. B., Johansson, B., Nilsson, S. E., et al.: Diabetes mellitus is a risk factor for vascular dementia, but not for Alzheimer's disease : a population-based study of the oldest old. *Int Psychogeriatr*, 14 ; 239-248, 2002
- 8) Irie, F., Fitzpatrick, A. L., Lopez, O. L., et al.: Enhanced risk for Alzheimer disease in persons with type 2 diabetes and APOE ϵ 4 : the Cardiovascular Health Study Cognition Study. *Arch Neurol*, 65 ; 89-93, 2008
- 9) Leibson, C. L., Rocca, W. A., Hanson, V. A., et al.: Risk of dementia among persons with diabetes mellitus : a population-based cohort study. *Am J Epidemiol*, 145 ; 301-308, 1997
- 10) Luchsinger, J. A., Tang, M. X., Stern, Y., et al.: Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. *Am J Epidemiol*, 154 ; 635-641, 2001
- 11) MacKnight, C., Rockwood, K., Awalt, E., et al.: Diabetes mellitus and the risk of dementia, Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment in the Canadian Study of Health and Aging. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 14 ; 77-83, 2002
- 12) Matsuzaki, T., Sasaki, K., Tanizaki, Y., et al.: Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer disease : the Hisayama Study. *Neurology*, 75 ; 764-770, 2010
- 13) McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., et al.: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease : report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34 ; 939-944, 1984
- 14) Mirra, S. S., Heyman, A., McKeel, D., et al.: The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, 41 ; 479-486, 1991
- 15) Monnier, L., Mas, E., Ginet, C., et al.: Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*, 295 ; 1681-1687, 2006
- 16) Nunomura, A., Perry, G., Aliev, G., et al.: Oxidative damage is the earliest event in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 60 ; 759-767, 2001
- 17) Ohara, T., Doi, Y., Ninomiya, T., et al.: Glucose tolerance status and risk of dementia in the community : the Hisayama Study. *Neurology*, 77 (12) ; 1126-1134, 2011
- 18) Ott, A., Stolk, R. P., van Harskamp, F., et al.: Diabetes mellitus and the risk of dementia : the Rotterdam Study. *Neurology*, 53 ; 1937-1942, 1999
- 19) Peila, R., Rodriguez, B. L., Launer, L. J.: Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies : The Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes*, 51 ; 1256-1262, 2002
- 20) Rendell, M. S., Jovanovic, L.: Targeting postprandial hyperglycemia. *Metabolism*, 55 ; 1263-1281, 2006
- 21) Román, G. C., Tatemichi, T. K., Erkinjuntti, T., et al.: Vascular dementia : diagnostic criteria for research studies. report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*, 43 ; 250-260, 1993
- 22) Rönnekaa, E., Zethelius, B., Sundelöf, J., et al.: Impaired insulin secretion increases the risk of Alzheimer disease. *Neurology*, 71 ; 1065-1071, 2008
- 23) Rönnekaa, E., Zethelius, B., Sundelöf, J., et al.: Glucose metabolism and the risk of Alzheimer's disease and dementia : a population-based 12 year follow-up study in 71-year-old men. *Diabetologia*, 52 ; 1504-1510, 2009

24) Sekita, A., Ninomiya, T., Tanizaki, Y., et al.: Trends in prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia in a Japanese community : the Hisayama Study. *Acta Psychiatr Scand*, 122 ; 319-325, 2010

25) The national institute on aging and Reagan institute working group on diagnostic criteria for the neuropathological assessment of Alzheimer's disease : Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 18 ; S1-2, 1997

26) Wolever, T. M. S., Chiasson, J. L., Csima, A., et al.: Variation of postprandial plasma glucose, palatability, and symptoms associated with a standardized mixed test meal versus 75 g oral glucose. *Diabetes Care*, 21 ; 336-340, 1998

27) Xu, W. L., von Strauss, E., Qiu, C. X., et al.: Uncontrolled diabetes increases the risk of Alzheimer's disease : a population-based cohort study. *Diabetologia*, 52 ; 1031-1039, 2009

Glucose Tolerance Status and Risk of Dementia in the Community : the Hisayama Study

Tomoyuki OHARA

Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

The association between diabetes mellitus and the risk of developing dementia has received much attention in epidemiological studies. However, the results from these studies are still inconclusive. An accurate population-based prospective cohort study of dementia was begun in 1985 in the town of Hisayama, Japan. To examine the association between the glucose tolerance status and development of dementia, a total of 1,017 community-dwelling dementia-free subjects aged ≥ 60 years who underwent a 75-g oral glucose tolerance test were followed up for 15 years. We demonstrated that people with diabetes were at an increasing risk of Alzheimer's disease (AD) and vascular dementia (VaD). Moreover, 2-hour post-load glucose levels were closely associated with an increased risk of AD and VaD, but no such associations were observed for fasting plasma glucose levels.

< Author's abstract >

< **Key words** : dementia, diabetes, Alzheimer's disease, vascular dementia, epidemiology >
