

便秘がアルツハイマー病の進行に及ぼす影響：後ろ向き研究の結果から



東北大学加齢医学研究所（Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University [1]）およびスマート・エイジング学際重点研究センター（Smart Aging Research Center [2]）などの研究者からなるグループが 2022 年の CNS Neuroscience & Therapeutics 誌に発表した研究論文によると [3]、健康な成人でも頻繁に観察され、高齢者ではその有病率が増加している慢性便秘と腸内細菌叢の変化との関連が疾患の原因因子として重要視されており、実際、アルツハイマー病（AD）患者では腸内細菌叢の組成が変化していることが報告されている一方で、AD の重症度は AD 患者の水分摂取量と運動量の減少から便秘と関連しているとする報告もあるとのこと。これまでのところ、腸-脳軸は AD 発症に重要な役割を果たすと考えられているものの、実際のメカニズムはまだ議論されていないことから、同研究グループは便秘が AD 患者の悪化に関連するかどうかを調査し、便秘を有する AD 患者の認知機能低下に関連する可能性のある因子を探索することを目的としました。

研究グループは、2015 年 1 月から 2020 年 12 月までに東北大学病院のもの忘れ外来を初めて受診した 328 人を遡及的（レトロスペクティブ、後ろ向き）に連続スクリーニングし、AD または健忘型認知機能障害（amnesic mild cognitive impairment : aMCI）と診断された患者のうち、2021 年 12 月までの 2 時点で脳の MRI と神経心理学的検査を受けた患者 84 人（男性 36 人、女性 48 人）を今回の研究に登録しました。

組み入れ基準は、(1) AD もしくは aMCI と診断された患者、(2) 初診から 2021 年 12 月までに脳の MRI と神経心理学的検査を 2 回以上受けていること、(3) 過去の病歴、家族歴、投薬記録、ライフスタイルに関するアンケートおよび血液検査の情報が完備していること、(4) 処方薬を考慮しないこととしました。除外基準は、(1) 他のタイプの認知症と診断された患者、(2) 臨床データが不完全なこと、(3) MRI が未実施であること、(4) ライフスタイルに関するアンケートが完備していないこととしました。

AD および aMCI の診断は、登録された神経科医または老年病専門医がガイドラインに従って実施しました [4,5]。この診断は患者の臨床記録から得られたもので、AD のバイオマーカー（アミロイド PET、CSF アミロイド β 42、リン酸化タウなど）に関する情報は含まれません。初診時に便通の状態を患者に質問し、ガイド

ラインに従って便秘を診断し [6,7]、便秘のある患者（Cons[+]群、n = 20）と便秘のない患者（Cons[-]群、n = 64）に分類しました。

患者の学歴、過去の病歴、併存疾患（高血圧、高脂血症、糖尿病、心疾患など）の有無に関する情報は、初診時の臨床記録から抽出しました。検査データは、初回来院時の血液検査から入手しました。このデータには、酸化ストレスを誘発し、血管内皮の損傷を引き起こす可能性のあることから、脳血管疾患の危険因子の一つとされるホモシステインの血清濃度も含まれました。また、下剤や整腸剤などの処方薬のデータは、医療記録から入手しました。

認知機能障害は、MMSE-J（Mini-Mental State Examination 日本語版）、および ADAS-Cog-J（Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale 日本語版）の結果を用いて評価しました。MMSE が認知機能障害のスクリーニングに用いられるのに対して、ADAS-Cog には次の 11 のタスクが含まれています。単語想起（word recall）、物や図形の命名（naming objects and figures）、命令（commands）、構成的実践（constructional praxis）、観念的実践（ideational praxis）、志向性（orientation）、単語認識（word recognition）、言語（language）、音声言語の理解（comprehension of spoken language）、単語発見困難（word finding difficulty）、テスト指示の記憶（remembering test instruction）。これらを認知能力の変化を評価するために使用し、初診時と再診時のデータの差を認知機能の低下と定義しました。また、MRI 画像から、海馬の左右の体積の合計、深部白質病変（deep white matter lesions : DWMLs）、脳室周囲白質病変（periventricular white matter lesions : PVWMLs）の体積などを求め、分析を実施しました。

今回の調査で対象となった 84 人（便秘のある患者と便秘のない患者）の特性について、ベースライン時における女性の割合は 57.1%、平均年齢は 77.4 歳、一人暮らしの人は 8 人（9.5%）でした。さらに、介護サービスの利用者は 20 人（23.8%）、便秘の患者は 20 人（23.8%）、また、AD と診断された患者は 38 人（45.2%）で、AD 患者全員が抗認知症薬を服用していました。フォローアップの期間は平均 17.4 か月で、便秘の治療については、便秘患者 20 人のうち 13 人（65.0%）に緩下剤もしくは整腸剤が処方されていたことが明らかとなりました。

便秘のある患者（Cons[+]群）と便秘のない患者（Cons[-]群）との比較から、女性の割合、初診時の平均年齢、学歴、高血圧および糖尿病の発生頻度、AD と診断された割合などは両群の間で有意差が認められなかった一方、Cons[+]群は Cons[-]群に比べ高脂血症の割合が有意に低く、また、心疾患の割合が有意に高いことが明らかとなりました（それぞれ 25.0% vs. 50.0% : $p = 0.0493$ 、20.0% vs. 3.1% : $p = 0.0105$ ）。MMSE-J および ADAS-Cog-J の平均スコアは、Cons[+]群と Cons[-]群で有意差が認められなかったことから（それぞれ 25.0 vs. 24.6、11.2 vs. 11.9）、初診時の認知障害の重症度は両群で同様と考えられました。

また、検査データについては、白血球数や C 反応性タンパク質などの炎症性因子、ビタミン B12、葉酸、血清コレステロールのレベルは Cons[+]群と Cons[-]群との間で差が認められませんでした。また、腎機能は両群ともに正常範囲内でした。しかしながら、血清**ホモシステイン**の平均レベルについては、Cons[+]群で Cons[-]群に比べ有意に高いことが明らかとなりました（それぞれ 14.2 ± 6.8 nmol/ml、 11.5 ± 4.2 nmol/ml : $p = 0.0463$ ）。

MMSE-J スコアおよび ADAS-Cog-J スコアで経時的にみた認知機能の変化については、MMSE-J スコアの経時的変化と 2 つの時点の期間（年）との間には、Cons[+]群、Cons[-]群ともに有意な相関は見られませんでした。しかしながら、ADAS-Cog-J スコアの経時変化と 2 つの時点の期間（年）の間では、両群で有意な相関が観測されました（それぞれ 2.3544 ポイント/年、0.8592 ポイント/年の上昇）。つまり、Cons[+]群は Cons[-]群に比べて **2.74 倍速く**認知機能が低下することがわかりました。

観察期間中の 2 時点において、Cons[+]群の 17 人と Cons[-]群の 50 人の合計 67 人（79.8%）の患者が脳の MRI 検査を受けました。初回検査時の海馬、深部白質病変（DWMLs）および脳室周囲白質病変（PVWMLs）の体積は、両群間で有意差は認められませんでした。また、海馬の年間萎縮率についても両群でほぼ同じであることがわかりました。しかしながら、DWMLs の変化は Cons[+]群、Cons[-]群ともに時間軸と有意な相関を示し（それぞれ 24.48ml/年、14.83ml/年； $p < 0.01$ ）、Cons[+]群では Cons[-]群に比べ DWMLs の拡大が **1.65 倍**速いことが明らかとなりました。PVWMLs については、このような有意な相関は認められませんでした。

得られた研究結果から、アルツハイマー病および健忘型認知機能障害の患者において、便秘と認知機能低下の増悪には深部白質病変の拡大とともに有意な相関があることがわかりました。本研究の統計的検出力は弱いため、今後、我々の観察を確認するためにより大規模な前向き研究を検討する必要がありますと論文の著者は結論づけました。

今回の研究で、便秘のある認知症患者は、便秘のない患者と比較して、血清中のホモシステインのレベルが高く、脳白質病変のより速い拡大とともに認知機能が急降下したことが示されました。これらのことから、便秘による慢性的な炎症反応が白質病変の増悪を招き、その結果、認知機能が悪化する可能性のあることが示唆されました [8]。

抄 録

背景と目的：腸脳軸の観点から、便秘は神経変性疾患の重要な因子であると考えられているが、その正確なメカニズムは未だ議論の余地がある。ここでは、認知症の進行に対する便秘の寄与を遡及研究で検討することを目的とした。

方法：2015 年 1 月から 2020 年 12 月にかけてアルツハイマー病（AD）および健忘型軽度認知障害の患者を連続的にスクリーニングし、脳 MRI と神経心理学的検査を 2 回実施した患者を本研究に登録した。参加者を便秘あり群（Cons[+]、 $n=20$ ）と便秘なし群（Cons[-]、 $n=64$ ）に分類した。初回来院時の検査データを使用した。2 つの異なる時点で得られた MMSE、ADAS-Cog、および MRI-MPRAGE 画像の海馬と MRI-FLAIR 画像の深部白質病変（DWMLs）の体積について回帰分析を実施した。

結果：主な知見は、Cons[+]群は Cons[-]群に比べて認知障害の低下が 2.7 倍速いというものであった。すなわち、ADAS-Cog のライナー係数は、Cons[+]群で 2.3544 ポイント/年、Cons[-]群で 0.8592 ポイント/年であった。また、DWMLs の変化は時間軸と有意な相関を示し（ $p < 0.01$ ）、DWMLs のライナー係数は Cons[+]群で 24.48ml/年、Cons[-]群で 14.83ml/年だったが、海馬の年間萎縮率は両群間で差はなかった。さらに、ベースライン時の血清ホモシステイン値は、Cons[+]群で Cons[-]群より有意に高かった（それぞれ、 14.6 ± 6.4 nmol/ml、 11.5 ± 4.2 nmol/ml； $p = 0.03$ ）。

結論：便秘と DWMLs の拡大に伴う AD 症状の進行加速との間に有意な相関が存在する。

Keywords: cognitive function; constipation; dementia; homocysteine; magnetic resonance imaging; worsening

出典

Narita Z, Nozaki S, Shikimoto R, Hori H, Kim Y, Mimura M, Tsugane S, Sawada N. Association between vegetable, fruit, and flavonoid-rich fruit consumption in midlife and major depressive disorder in later life: the JPHC Saku Mental Health Study. *Transl Psychiatry*. 2022 Sep 26;12(1):412. doi: 10.1038/s41398-022-02166-8. PMID: 36163244; PMCID: PMC9512814.

参考 URLs

1. https://www.idac.tohoku.ac.jp/site_ja/ [2023年4月10日最終閲覧]
2. https://www.idac.tohoku.ac.jp/saro_ja_site/ [2023年4月17日最終閲覧]
3. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cns.13940> [2023年4月17日最終閲覧]
4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3312027/> [2023年4月11日最終閲覧]
5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3312024/> [2023年4月11日最終閲覧]
6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3531555/> [2023年4月11日最終閲覧]
7. https://www.jstage.jst.go.jp/article/naika/109/2/109_254/_pdf/-char/ja [2023年4月11日最終閲覧]
8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9627372/> [2023年4月17日最終閲覧]

免責事項

ここに記載した情報はできるだけ正確であるよう務めておりますが、内容について一切の責任を負うものではありません。確認および解釈のために、原文を参照されることをおすすめいたします。

2023年4月17日 作成