

201116007B

厚生労働科学研究費補助金

認知症対策総合研究事業

要介護認知症の危険因子・抑制因子の探求に関する
前向き疫学研究

(H21-認知症-若手-007)

平成21年度～23年度総合研究報告書

研究代表者 山岸良匡

平成24(2012)年3月

厚生労働科学研究費補助金

認知症対策総合研究事業

要介護認知症の危険因子・抑制因子の探求に関する

前向き疫学研究

(H21－認知症－若手－007)

平成21年度～23年度総合研究報告書

研究代表者 山岸良匡

平成24(2012)年3月

目次

I. 総合研究報告

要介護認知症の危険因子・抑制因子の探求に関する 前向き疫学研究.....	4
-----------------------------------------	---

山 岸 良 匡

(資料) 平成 21～23 年度総括研究報告書	17
-------------------------------	----

II. 研究成果の刊行に関する一覧表.....	51
-------------------------	----

III. 研究成果の刊行物・別刷	53
------------------------	----

[I] 総合研究報告

研究要旨

本研究では、これまで数十年間にわたり脳血管疾患の予防対策を実施してきた地域において、循環器疾患健康診査データと介護保険データを一体化させたデータベースを用いてコホート内症例対照研究を行い、要介護認知症の予防に役立つ健診検査・生活指導項目を明らかにする。茨城県及び秋田県の農村地区の、1981年から1994年までの循環器健診・基本健診の受診者（年間約5000名）のうち、2000年4月から2010年9月までに要介護認知症の診断を受けた者と、その対照となる者合計1326人を対象に、古典的な循環器リスクファクター（血圧、糖尿病、脂質、喫煙、body mass index）や血清測定項目（高感度C反応蛋白、ホモシステイン、n-3系多価不飽和脂肪酸などの脂肪酸分画、アルファトコフェロール等のビタミンE類、コエンザイムQ10）と要介護認知症の関連を、条件付多重ロジスティックモデルを用いて分析した。分析により、従来の循環器リスクファクターである血圧、血清脂質、糖尿病、喫煙が要介護認知症の重要なリスクファクターであることが確認された。加えて、血清バイオマーカーとして、血清パルミトレン酸と血清高感度C反応蛋白が要介護認知症の有力な危険因子として、血清n-6系及びn-3系多価不飽和脂肪酸（特にアルファリノレン酸）と血清アルファトコフェロール、コエンザイムQ10が、要介護認知症の有力な抑制因子である可能性が示された。本研究により、要介護認知症の危険因子・抑制因子として、従来の古典的なリスクファクターに加えて、血清バイオマーカーを用いた新しい危険因子・抑制因子の候補を明らかにすることができた。今後追跡期間を延長し、十分な症例数のもとで、これらの関連を確定していく必要がある。

研究分担者

朝田 隆 筑波大学医学医療系・教授

A. 研究目的

認知症は65歳以上の高齢者の介護を要する原因の11%を占め、高齢社会に達したわが国において今後ますます重要となる課題である。これまで認知症の予防を目的に数多くの研究事業が実施されているが、多くは認知症ケアや進展予防を中心とする3次予防研究が主軸である。2次予防を

目的とした研究として、J-ADNI研究などにより、認知症の前駆期からの予防介入を行う取組みがわが国でも進行しており、その成果が期待されているところであるが、これらに加えて要介護認知症の1次予防に関するエビデンスの蓄積も、介護予防10カ年戦略の達成には不可欠である。

本研究は、これまで数十年間にわたり脳血管疾患の予防対策を実施してきた地域において、循環器疾患健康診査データと介護保険データを一体化させたデータベースを用いてコホート内症例対

照研究を行い、要介護認知症の予防に役立つ健診検査・生活指導項目を明らかにする。特に当該地域では、基本健康診査の項目について長年厳密に標準化された検査手法を一貫して用いていることに加え、過去の血清が凍結保存されていることから、新しい危険因子・抑制因子を同定することが期待される。また、介護保険のデータを用いることにより、要介護認知症の発症に関する情報が得られることも特色の一つである。特に、要介護認知症のバイオマーカーに関する前向き研究は、これまでわが国ではほとんどなされておらず、本分野において新たな知見を得る上での独創的な研究と位置づけられる。本研究により、認知症の予防のために健診に追加することが有用な新しい検査項目や生活習慣指導項目に関する情報が得られれば、健康診査や保健指導の内容をさらに充実させ、また臨床現場においても早期の治療や対策につなげることができる。加えて、特定健康診査データベースの有効活用の一つのモデルケースとして提示できる。

B. 研究対象と方法

対象は、茨城県及び秋田県の農村地区の、1981年から1994年までの循環器健診・基本健診の受診者（年間約5000名）のうち、2000年4月から2010年9月までに要介護認知症の診断を受けた者と、その対照となる者合計1326人である。介護保険データ（主治医意見書・認定調査票）を連結可能匿名化してデータベース化し、介護認定された認知症をエンドポイントとして、その時点において認知症を発症していない生存者を対照として、健診受診者の中から、性、年齢、健診受診年を1:2でマッチさせて無作為に選び出した。エンドポイントは、痴呆性（認知症）老人の日常生活自立度を用い、IIa度以上を認知症とした。対象者について、各種健診所見（血圧、糖尿病、脂質、喫煙、body mass index）や血清測定項目（高感度C反応蛋白、ホモシステイン、n-3系多価不飽和脂肪酸などの脂肪酸分画、アルファトコフェロール等の

ビタミンE類、コエンザイムQ10）との関連を、条件付多重ロジスティックモデルを用いて分析した。分析に当たっては、血圧区分、血清総コレステロール値、糖尿病、体格指数（body mass index）値、喫煙区分を調整した。血圧、血清脂質などの古典的なリスクファクターについては、ベースライン時年齢（70歳未満、70歳以上）別、脳卒中既往の有無別に分析を行った。血清測定項目については、ベースライン時年齢70歳未満の者に限って分析した。また、上述の介護保険データに基づく「認知症の疫学診断基準について、精神科医の診断をゴールドスタンダードとする妥当性の検討を行った。

（倫理面への配慮）

血液の保存・研究利用については、健診時に本人より口頭又は文書により了承を得ている。また本研究は当該自治体の保健事業の一環として実施するものとして、自治体の首長・保健担当者からの同意を得ている。研究の遂行に当たっては、対象地域の自治体職員との協働を基本とし、当該自治体職員の協力のもとで連結可能匿名化されたデータベースを用いる。研究の概要や結果については、自治体の広報や研究機関のウェブサイト等に掲載している。本研究の実施については筑波大学及び大阪府立健康科学センター倫理審査委員会において承認が得られている。

C. 研究結果

主な古典的リスクファクターと認知症発症との関連を表1に示す。Body mass indexと要介護認知症の関連はなかった。喫煙はベースライン時年齢が70歳未満の群及び脳卒中既往のない群において要介護認知症のリスク上昇と有意に関連し、そのオッズ比は約3~4であった。高血圧は70歳未満の群及び脳卒中既往のある群において要介護認知症のリスクと有意に関連し、オッズ比は約2であった。糖尿病及び血清総コレステロールは70歳未満の群において要

介護認知症と有意に関連し、そのオッズ比 (95%信頼区間) は糖尿病で2.03 (1.04-3.96)、血清総コレステロールの1標準偏差増加当たりのオッズ比は1.22 (1.01-1.49)であった。総じて、ベースライン時年齢が70歳以上の群では各リスクファクターと要介護認知症との関連は検出されなかった。このため、以下の血清測定項目と要介護認知症との関連はベースライン時年齢が70歳未満の者に限って分析を行った。

血清飽和脂肪酸と要介護認知症との関連は見られなかった (表2)。

血清单価不飽和脂肪酸に関しては、血清パルミトレン酸の1標準偏差増加当たりのオッズ比が1.26 (1.03-1.54)と有意であった (表3)。

血清 n-6 系多価不飽和脂肪酸のうち、その多くを占める血清リノール酸が要介護認知症発症と負の傾向を示した (1標準偏差増加当たりオッズ比=0.89 (0.73-1.09)) (表4)。一方、血清ドコサジエン酸は要介護認知症発症と正の関連を示し、そのオッズ比は1標準偏差増加当たり 1.30 (1.02-1.64)であった。血清 n-6 系多価不飽和脂肪酸全体では、1標準偏差増加当たりの要介護認知症発症のオッズ比は 0.89 (0.73-1.10)であった。

血清 n-3 系多価不飽和脂肪酸では、特に血清アルファリノレン酸の関連が強く、その1標準偏差増加当たりの認知症発症オッズ比は 0.78 (0.62-0.99)と有意であった (表5)。血清エイコサペンタエン酸も同様の傾向を示し、その1標準偏差増加当たりの認知症発症オッズ比は 0.83 (0.67-1.02)であった。血清 n-3 系多価不飽和脂肪酸全体では、1標準偏差増加当たりの要介護認知症発症のオッズ比は 0.85 (0.68-1.06)であった。

血清高感度C反応蛋白の1標準偏差(対数変換)増加当たりの認知症オッズ比は 1.33 (0.92-1.93)であり、有意ではないが認知症発症リスクを高める傾向を示した (表6)。血清アルファトコフェロールの1標準偏差増加当たりのオッズ比は 0.73 (0.49-1.10)、血清コエンザイムQ10では 0.72 (0.45-1.14)であり、いずれも有意ではないが認知

症発症リスクと負の傾向を示した。血清飽和脂肪酸、血清ホモシステイン、血清ガンマトコフェロールについては、特定の傾向を示さなかった。

認知症の疫学診断の妥当性は、感度 65%、特異度 93%であり、コホート研究のエンドポイントとして用いるにあたり十分な妥当性を有することが確認された。(図)

D. 考察

従来の循環器リスクファクターである血圧、血清脂質、糖尿病、喫煙が要介護認知症の重要なリスクファクターであることが確認された。この関連は、健診時年齢を70歳未満に限定することにより検出されるものが多く、リスクファクターが加齢の影響を受ける前の健診所見を用いることで、リスクファクターと認知症との関連を検出しやすくなることが示唆された。加えて、要介護認知症の新しい危険因子・抑制因子の候補として、血清高感度C反応蛋白、血清ホモシステイン、血清脂肪酸分画、血清アルファトコフェロール、血清ガンマトコフェロール、血清コエンザイムQ10について分析し、このうち血清パルミトレン酸と血清高感度C反応蛋白が要介護認知症の有力な危険因子として、血清 n-6 系及び n-3 系多価不飽和脂肪酸 (特にアルファリノレン酸) と血清アルファトコフェロール、コエンザイムQ10が、要介護認知症の有力な抑制因子である可能性が示された。しかしながら、サンプルサイズが十分でなかったために統計学的に有意な関連が必ずしも検出できなかったことから、さらに症例数を補充して分析結果の確定を図る必要がある。また、全体では関連が検出されなかった項目であっても、要介護認知症を脳卒中既往の有無別に検討することにより関連が検出されうるもの、また健診時年齢の低い集団において関連が検出されうるものがある可能性が示され、今後追跡期間を延長し、十分な症例数のもとで、健診時年齢の低い集団において脳卒中既往の有無別の分析を進めていくことが有用であると考えられる。さらに今回

分析できなかった心電図、眼底、尿などの他の健診項目や、食事、運動習慣、睡眠・休養などに関する調査項目を含めた分析を行うことで、要介護認知症の一次予防に役立つ生活習慣項目の同定が可能となる。また、今回用いた要介護認知症の疫学診断の妥当性は、疫学研究のエンドポイントとして用いる上で十分利用可能であることが明らかとなった。これらをあわせ、将来的には、本研究での成果を他の大規模コホート研究において応用することにより、認知症予防の分野における日本人のデータに即したエビデンスの構築に貢献できる。本研究はその萌芽的位置づけであり、その成果が今後の厚生労働行政に活用されることが期待される。

E. 結論

本研究により、要介護認知症の危険因子・抑制因子として、従来の古典的なリスクファクターに加えて、血清バイオマーカーを用いた新しい危険因子・抑制因子の候補を明らかにすることができた。今後追跡期間を延長し、十分な症例数のもとで、これらの関連を確定していく必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 山岸良匡, 池田愛, 横田紀美子, 椎名由美, 廣瀬久美子, 鳥海佐和子, 若林洋子, チェイチョイライ, 野田博之, 崔仁哲, 北村明彦, 木山昌彦, 小西正光, 朝田隆, 磯博康. 血清脂肪酸分画と要介護認知症との関連: Nested case-control study. 第68回日本公衆衛生学会総会, 奈良, 2009.10.

2) Yamagishi K, Noda H, Ikeda A, Yokota K,

Shiina Y, Chei CL, Kitamura A, Ohira T, Asada T, Iso H; for the CIRCS Investigators. Serum LDL-cholesterol and risk of incident disabling dementia: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). The 50th Annual AHA Conference on Cardiovascular Disease Epidemiology and Prevention, San Francisco, CA, 2010. 3.

3) 野田博之, 池田愛, 山岸良匡, 横田紀美子, 椎名由美, 謝翠麗, 江口依里, 大平哲也, 今野弘規, 北村明彦, 磯博康. 血圧値およびその長期的変化が要介護認知症発症に及ぼす影響. 第69回日本公衆衛生学会総会, 東京, 2010.10.

4) 謝翠麗, 山岸良匡, 池田愛, 野田博之, 江口依里, 椎名由美, 湊百合子, 大平哲也, 北村明彦, 磯博康. 高感度CRPと要介護認知症との関連についての前向き研究: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). 第36回日本脳卒中学会総会, 京都, 2011. 7.

5) Yamagishi K, Chei CL, Ikeda A, Eguchi E, Moriyama Y, Noda H, Imano H, Ohira T, Kiyama M, Kitamura A, Ishikawa Y, Asada T, Iso H. Serum coenzyme Q10 and disabling dementia among Japanese: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). 第43回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 札幌, 2011. 8.

6) Yamagishi K, Chei CL, Ikeda A, Eguchi E, Noda H, Ohira T, Kiyama M, Kitamura A, Ishikawa Y, Iso H. Serum α -linolenic acid and disabling dementia among Japanese: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). IEA World Congress of Epidemiology 2011, Edinburgh, Scotland, 2011. 8.

7) Eguchi E, Yamagishi K, Ikeda A, Chei CL, Noda H, Ohira T, Kitamura A, Imano H, Kiyama M, Ishikawa Y, Asada T, Iso H. Diabetes mellitus and disabling dementia among Japanese: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). The 52nd Annual AHA Conference on Cardiovascular Disease Epidemiology and

H.知的財産権の出願・登録状況

なし

研究協力者

謝 翠麗 長寿科学振興財団リサーチレジデント
(現・Duke-NUS 研究員)

磯 博康 大阪大学大学院・教授

大平 哲也 大阪大学大学院・准教授

北村 明彦 大阪府立健康科学センター・副所長

池田 愛 元大阪大学大学院・特任講師

野田 博之 元大阪大学大学院・特任講師

丸山 広達 大阪大学大学院

江口 依里 大阪大学大学院

丸山 皆子 大阪大学大学院

長尾 匡則 大阪大学大学院

永吉 真子 大阪大学大学院

章 雯 大阪大学大学院

李 媛英 大阪大学大学院

表1 主な古典的リスクファクターの認知症発症に対する多変量オッズ比

	ベースライン時年齢		脳卒中既往	
	70歳未満	70歳以上	なし	あり
認知症例数	189	206	218	177
BMI (+1kg/m ²)	0.98(0.93-1.04)	0.98(0.93-1.04)	0.98(0.94-1.03)	0.99(0.93-1.06)
喫煙	3.12(1.07-9.06)	1.45(0.24-8.69)	3.73(1.03-13.6)	1.65(0.54-5.09)
未治療高血圧	1.82(1.07-3.10)	1.26(0.64-2.50)	1.00(0.61-1.64)	1.68(0.97-2.89)
治療中高血圧	1.46(0.94-2.25)	1.45(0.24-8.69)	0.83(0.55-1.25)	1.83(1.17-2.87)
糖尿病	2.03(1.04-3.96)	1.38(0.70-2.73)	1.52(0.84-2.74)	1.80(0.83-3.90)
総コレステロール (+1SD)	1.22(1.01-1.49)	1.14(0.95-1.36)	1.16(0.97-1.37)	1.23(0.99-1.52)

表2 飽和脂肪酸に対する認知症の多変量調整オッズ比(ベースライン時年齢70歳未満)

	1SD増加当たり多変量オッズ比
Total SFA	1.10 (0.89-1.37)
Lauric (12:0)	1.04 (0.78-1.37)
Myristic (14:0)	1.12 (0.93-1.34)
Palmitic (16:0)	1.06 (0.87-1.30)
Stearic (18:0)	1.09 (0.85-1.38)
Arachidic (20:0)	1.07 (0.86-1.34)
Behenic (22:0)	0.98 (0.78-1.22)
Lignoceric (24:0)	1.12 (0.91-1.39)

地域、性、年齢、検診受診年をマッチ、BMI、喫煙、高血圧、糖尿病を調整

表3 単価不飽和飽和脂肪酸に対する認知症の多変量調節オッズ比(ベースライン時年齢70歳未満)

	1SD増加当たり多変量オッズ比
Total MUFA	1.02 (0.86-1.20)
Palmitoleic (16:1,ω7)	1.26 (1.03-1.54)
Oleic (18:1,ω9)	1.16 (0.94-1.42)
Eicosenoic (20:1,ω9)	1.08 (0.89-1.31)
Mead (20:3,ω9)	1.15 (0.94-1.40)
Erucic (22:1,ω9)	1.10 (0.89-1.36)
Nervonic (24:1,ω9)	1.07 (0.86-1.32)

地域、性、年齢、検診受診年をマッチ、BMI、喫煙、高血圧、糖尿病を調整

表4 ω-6系不飽和脂肪酸に対する認知症の多変量調節オッズ比(ベースライン時年齢70歳未満)

	1SD増加当たり多変量オッズ比
Total ω-6 PUFA	0.89 (0.73-1.10)
Linoleic (18:2,ω6)	0.89 (0.73-1.09)
γ-Linolenic (18:3,ω6)	0.91 (0.73-1.13)
Eicosadienoic (20:2,ω6)	1.11 (0.87-1.43)
Dihomo γ-linolenic (20:3,ω6)	1.07 (0.86-1.33)
Arachidonic (20:4,ω6)	1.05 (0.84-1.31)
Docosadienoic (22:4,ω6)	1.30 (1.02-1.64)

地域、性、年齢、検診受診年をマッチ、BMI、喫煙、高血圧、糖尿病を調整

表5 ω-3系不飽和脂肪酸に対する認知症の多変量調整オッズ比(ベースライン時年齢70歳未満)

	1SD増加当たり多変量オッズ比
Total ω-3 PUFA	0.85 (0.68-1.06)
α-Linolenic (18:3,ω3)	0.78 (0.62-0.99)
Eicosapentaenoic (20:5,ω3)	0.83 (0.67-1.02)
Docosapentaenoic (22:5,ω3)	0.93 (0.75-1.16)
Docosahexaenoic (22:6,ω3)	0.97 (0.77-1.22)

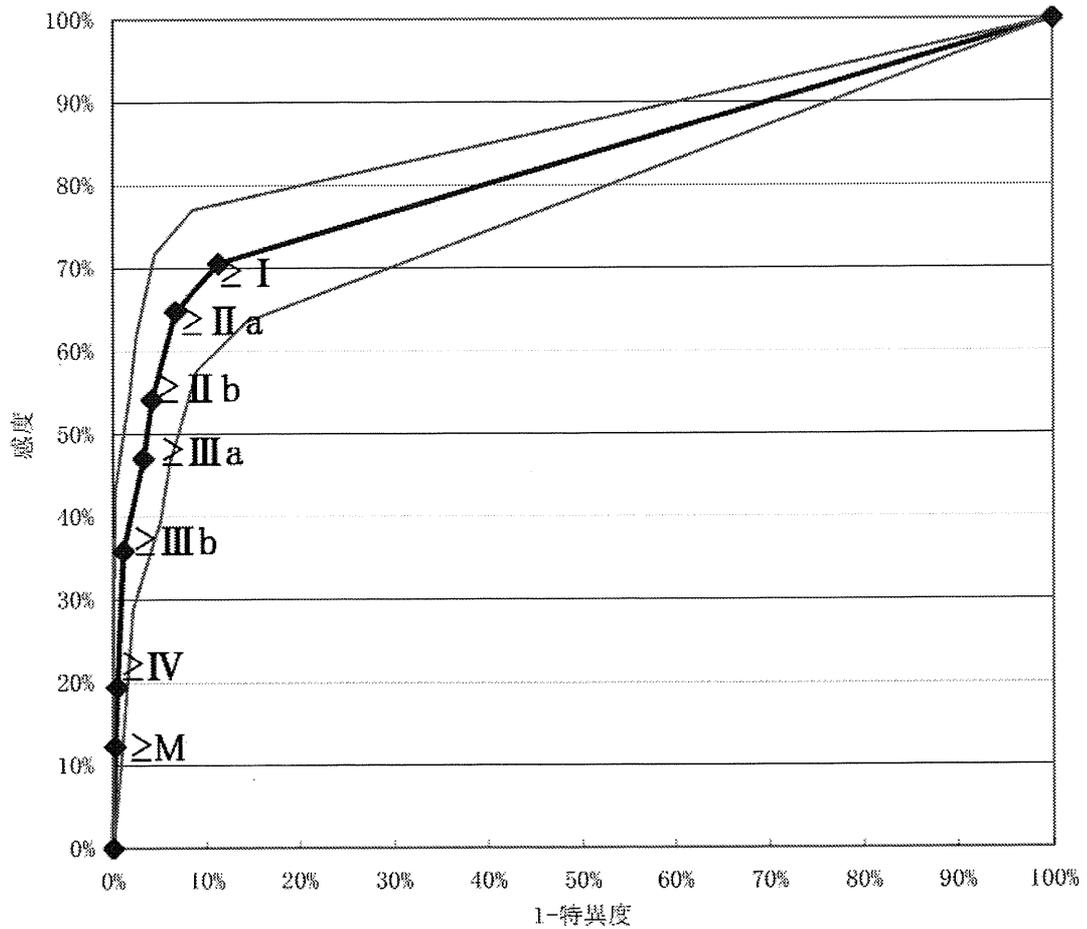
地域、性、年齢、検診受診年をマッチ、BMI、喫煙、高血圧、糖尿病を調整

表6 その他の測定項目に対する認知症の多変量調整オッズ比(ベースライン時年齢70歳未満)

	1SD増加当たり多変量オッズ比
C-reactive protein	1.33 (0.92-1.93)
Homocysteine	1.04 (0.81-1.32)
α-Tocopherol	0.73 (0.49-1.10)
γ-Tocopherol	1.17 (0.85-1.60)
Coenzyme Q10	0.72 (0.45-1.14)

地域、性、年齢、検診受診年をマッチ、BMI、喫煙、高血圧、糖尿病、血清総コレステロールを調整

図 認知症の診断基準の妥当性（精神科専門医の診断との比較）



IIa: 感度:65% 特異度:93%

(資料) 平成 21～23 年度総括研究報告書

要介護認知症の危険因子・抑制因子の探求に関する前向き疫学研究

研究代表者 山岸 良匡 筑波大学大学院人間総合科学研究科講師

研究要旨

これまで脳血管疾患の予防対策を長期間継続してきた茨城県と秋田県の2地区において、1981年から1994年までの循環器疾患健康診査データと、2000年以降の介護保険データを突合して、コホート内症例対照研究を行い、要介護認知症の危険因子・抑制因子の探求を行うこととしている。本年度は、対象地域のうち茨城県の地域住民について2005年3月まで要介護認知症発症を追跡し、主に抗炎症・抗酸化物質、血清脂質・脂肪酸を測定し、先行的な分析を行った。1984年から1994年までの茨城県某農村地域の基本健康診査の受診者のうち、2005年3月末までに要介護認知症を発症した179人を症例とした。また対照として同時期の健診受診者で、症例の認定日に生存している者を、健診受診年、健診受診年齢、性を1対2で症例とマッチさせた。これらの症例対照について、健診受診時の血清（非空腹時採血）をもとに、高感度C反応蛋白(hs-CRP)、ホモシステイン、各種脂肪酸並びに脂質を測定し、要介護認知症との関連を条件付きロジスティックモデルにより分析した。その結果、要介護認知症の発症に対して、血清ホモシステイン、LDLコレステロールの高値と血清 ω -3系不飽和脂肪酸（特に α リノレン酸）の低値が促進的に作用する可能性が示された。今回の結果をもとに、次年度以降、これらの分析項目について残りの対象者や、秋田県の対象者での分析を行い、対象を拡大して検証していく予定である。

研究分担者

朝田 隆 筑波大学大学院人間総合科学研究科・
教授

A. 研究目的

認知症は65歳以上の高齢者の介護を要する原因の11%を占め、高齢社会に達したわが国において今後ますます重要となる課題である。これまで認知症の予防を目的に数多くの研究事業が実施されているが、多くは認知症ケアや進展予防を中心とする3次予防研究が主軸である。2次予防を目的とした研究として、認知症の前駆期からの介入予防を行う取り組みが進行しており、その成果が期待されているところであるが、これらに加えて要介護認知症の1次予防に関するエビデンスの蓄積も、介護予防10カ年計

画の達成には不可欠である。

本研究ではこれまで脳血管疾患の予防対策を長期間継続してきた茨城県と秋田県の2地区において、1981年から1994年までの循環器疾患健康診査データと、2000年以降の介護保険データを突合して、コホート内症例対照研究を行い、要介護認知症の危険因子・抑制因子の探求を行う。

対象地域の特色として、①茨城県では1981年以来、秋田県では1964年以来の長期間にわたり、筑波大学・大阪府立健康科学センター等の技術指導により、厳密に標準化された検査手法を一貫して用いていること、②健診受診者の血清が両地域とも1984年以降凍結保存されていることが挙げられる。また、③介護保険のデータを用いることにより、要介護認知症の発症に関する情報が得られる。介護保険データに

における認知症情報の妥当性については、これまでの予備的検討により、その妥当性が認められている。

本年度は、対象地域のうち茨城県の地域住民について 2005 年 3 月まで要介護認知症発症を追跡し、主に抗炎症・抗酸化物質、血清脂質・脂肪酸を測定し、先行的な分析を行うこととした。

B. 研究対象と方法

1984 年から 1994 年までの茨城県某農村地域の基本健康診査の受診者で、同意を得て血清が保存されている者のうち、2005 年 3 月末までに介護保険申請をした 65 歳以上の人で、主治医意見書により「認知症老人の日常生活自立度」がランク II 以上である 179 人（脳卒中の既往有 81 人、既往なし 98 人）を症例とした（ただし分析検体の関係から、血清脂質については 122 人、血清脂肪酸については 147 人を症例とした）。また対照として同時期の健診受診者で、症例の認定日に生存している者を、健診受診年、健診受診年齢（ ± 2 歳）、性を 1 対 2 で症例とマッチさせた。これらの症例対照について、健診受診時の血清（非空腹時採血）をもとに、高感度 C 反応蛋白（hs-CRP）、ホモシステイン、各種脂肪酸並びに脂質を測定し、それぞれの濃度別に 4 群または 5 群に分け、要介護認知症との関連を、体格指数、飲酒、喫煙、血清総コレステロール、収縮期血圧、降圧剤服薬、糖尿病を調整して、条件付きロジスティックモデルによりオッズ比（OR）を算出した。また同様の OR の 1 標準偏差当たりの変化についても算出した。さらに脳卒中既往の有無別の分析も行った。

（倫理面への配慮）

血液の保存・研究利用については、健診時に本人より口頭又は文書により了承を得ている。また本研究は当該自治体の保健事業の一環として実施するものとして、自治体の首長・保健担当者からの同意を得ている。また、研究の遂行に当たっては、対象地域の自治体職員との協働を基本とし、当該自治体職員の協力のもとで連結可能匿名化されたデータベースを用いる。本研究の実施については筑波大学倫理

審査委員会において承認が得られている。

C. 研究結果

症例と対照におけるベースライン時の特性は、表 1 の通りであった。脳卒中の既往を伴う認知症の症例では、対照に比べ収縮期血圧値、血清コレステロール値、糖尿病有病率が有意に高く、また高血圧治療歴の有する者や現在喫煙する者が多い傾向があった。脳卒中の既往を伴わない認知症の症例では、対照と比べ有意に差のある指標はなかったが、現在喫煙する者が多い傾向を示した。

hs-CRP と全認知症、脳卒中既往を伴う認知症との関連はなかった（表 2）。脳卒中既往を伴わない認知症については、第 3 四分位、第 4 四分位でリスクが低くなる傾向があり、hs-CRP（対数変換値）1 標準偏差増加あたりの OR は 0.85(0.67-1.08) と有意ではないが低くなる傾向を示した。

血清ホモシステインと脳卒中既往を伴う認知症との間に正の関連が認められた（1 標準偏差増加あたりの OR=3.37(1.13-10.1)、表 3）。この関連は脳卒中を伴わない認知症では認められなかった。

血清 LDL 及び non-HDL コレステロールについては、いずれも最も高いカテゴリにおいて認知症発症との間に関連が認められた（表 4）。一方、予想に反し HDL コレステロールについても正の関連が見られた。トリグリセライド値については特定の傾向を示さなかった。脳卒中既往の有無別の分析では（表 5・6）、HDL コレステロールを除き、脳卒中既往を伴わない認知症よりも脳卒中既往を伴う認知症において、最も高いカテゴリにおける OR が高かった。

血清脂肪酸に関しては、飽和脂肪酸（図 1）、単価不飽和脂肪酸（図 2）、 ω -6 系不飽和脂肪酸（図 3）については、特定の傾向を示さなかったが、 ω -3 系不飽和脂肪酸が要介護認知症に対して抑制的に働く可能性が示され（図 4）、特に α リノレン酸が 1 標準偏差当たりの OR=0.70(0.55-0.89) と強い負の関連を示した（図 5）。この関連は、特に脳卒中を伴わない認知症においてより顕著に認められた（図 6）。

D. 考察

本研究では、先行的な分析として、分析予定集団の一部について、血清 hsCRP、ホモシステイン、脂質・脂肪酸の測定を行い、分析を行った。その結果、ホモシステイン、血清総コレステロール及び LDL コレステロールの高値と ω -3 系不飽和脂肪酸の低値が、動脈硬化性疾患と同様に要介護認知症の発症に対して促進的に作用する可能性が示された。一方、動脈硬化性疾患とは異なる結果として、hsCRP の高値が脳卒中既往を伴わない要介護認知症に対して抑制的に、また HDL コレステロールの高値については促進的に作用する可能性が示されたが、今後例数を増やして確認する必要がある。また、 ω -3 系不飽和脂肪酸のうち、動脈硬化予防と関連すると考えられている長鎖不飽和脂肪酸（ドコサヘキサエン酸、エイコサペンタエン酸等）については関連が認められず、比較的関連が弱いとされる α リノレン酸との強い関連が認められたことは、本研究により新たに明らかになった知見である。しかしながら、今回は限られた例数での先行分析であり、これらの知見について確定的な結論を得ることを目的とした分析ではない。今回の結果をもとに次年度以降、これらの分析項目について茨城県の残りの対象者や、秋田県の対象者での分析を行い、対象者を拡大して慎重に検証していく予定である。また、その他の分析項目についても精選の上分析を行い、要介護認知症の予防に有用な新しい生活習慣バイオマーカーの確立に寄与していきたい。

E. 結論

要介護認知症の発症に対して、血清ホモシステイン及び LDL コレステロールの高値と血清 ω -3 系不飽和脂肪酸（特に α リノレン酸）の低値が促進的に作用する可能性が示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 山岸良匡, 池田愛, 横田紀美子, 椎名由美, 廣瀬久美子, 鳥海佐和子, 若林洋子, チェイチョイライ, 野田博之, 崔仁哲, 北村明彦, 木山昌彦, 小西正光, 朝田隆, 磯博康. 血清脂肪酸分画と要介護認知症との関連: Nested case-control study. 第68回日本公衆衛生学会総会, 奈良, 2009.10. (日本公衛誌 2009; 56 特別附録:176)

2) Yamagishi K, Noda H, Ikeda A, Yokota K, Shiina Y, Chei CL, Kitamura A, Ohira T, Asada T, Iso H; for the CIRCIS Investigators. Serum LDL-cholesterol and risk of incident disabling dementia: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCIS). The 50th Annual AHA Conference on Cardiovascular Disease Epidemiology and Prevention, San Francisco, CA, 2010. 3.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究協力者

磯 博康	大阪大学大学院・教授
北村 明彦	大阪府立健康科学センター・部長
横田紀美子	元筑西市役所
原田美知子	元筑西市役所
鈴木 敏昭	井川町役場
櫻井 進	愛媛大学大学院・講師
池田 愛	ハーバード大学・研究員
野田 博之	ハーバード大学・研究員
謝 翠麗	筑波大学大学院・研究員
池原 賢代	大阪大学大学院・研究員
久保田芳美	大阪大学大学院
丸山 広達	大阪大学大学院
村木 功	大阪大学大学院