

Table 5. Conditional odds ratios and 95% confidence intervals of disabled dementia per 1-standard deviation increase in serum saturated fatty acids

| | Saturated fatty acids | | | | 1-SD increment† |
|---|-----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | Quartile 1 | Quartile 2 | Quartile 3 | Quartile 4 | |
| Median, % fatty acids | 31.6 | 33.7 | 35.5 | 38.0 | |
| Range, % fatty acids | 26.1-32.7 | 32.7-34.5 | 34.5-36.6 | 36.6-43.8 | |
| Total dementia | | | | | |
| No. of cases | 65 | 75 | 82 | 75 | 297 |
| No. of control subjects | 148 | 149 | 148 | 149 | 594 |
| Age-,sex-, survey year-matched OR | 1.0 | 1.15(0.77-1.72) | 1.27(0.85-1.90) | 1.17(0.76-1.81) | 1.08(0.92-1.26) |
| Multivariable OR | 1.0 | 1.16(0.76-1.79) | 1.31(0.85-2.01) | 1.20(0.75-1.92) | 1.07(0.91-1.27) |
| Dementia with history of stroke | | | | | |
| No. of cases | 24 | 30 | 35 | 38 | 127 |
| No. of control subjects | 61 | 65 | 68 | 60 | 254 |
| Age-,sex-, survey year-matched OR | 1.0 | 1.21(0.65-2.27) | 1.39(0.73-2.63) | 1.78(0.90-3.52) | 1.30(1.00-1.69) |
| Multivariable OR | 1.0 | 1.13(0.57-2.27) | 1.32(0.64-2.72) | 1.53(0.70-3.32) | 1.21(0.90-1.63) |
| Dementia without history of stroke | | | | | |
| No. of cases | 41 | 45 | 47 | 37 | 170 |
| No. of control subjects | 87 | 84 | 80 | 89 | 340 |
| Age-,sex-, survey year-matched OR | 1.0 | 1.12(0.67-1.89) | 1.22(0.72-2.04) | 0.88(0.50-1.54) | 0.97(0.80-1.18) |
| Multivariable OR | 1.0 | 1.08(0.61-1.91) | 1.25(0.72-2.17) | 0.89(0.48-1.63) | 0.98(0.80-1.21) |

Matched for age (± 2 years), sex, examination year and communities

Multivariable adjustment includes body mass index, current drinking, current smoking, diastolic blood pressure, use of antihypertensive medication, serum total cholesterol, and diabetes mellitus.

†1-standard deviation (SD) for saturated fatty acids was 2.8 % fatty acids.

Table 6. Conditional odds ratios and 95% confidence intervals of disabled dementia per 1-standard deviation increase in serum monounsaturated fatty acids

| | Monounsaturated fatty acids | | | | 1-SD increment† |
|---|-----------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | Quartile 1 | Quartile 2 | Quartile 3 | Quartile 4 | |
| Median, % fatty acids | 19.1 | 21.4 | 23.2 | 26.1 | |
| Range, % fatty acids | 16.4-20.4 | 20.4-22.2 | 22.2-24.6 | 24.6-34.5 | |
| Total dementia | | | | | |
| No. of cases | 68 | 57 | 70 | 50 | 245 |
| No. of control subjects | 122 | 123 | 122 | 123 | 490 |
| Age-,sex-, survey year-matched OR | 1.0 | 0.83(0.54-1.28) | 1.02(0.67-1.57) | 0.73(0.47-1.14) | 1.02(0.88-1.20) |
| Multivariable OR | 1.0 | 0.88(0.56-1.40) | 1.02(0.64-1.62) | 0.75(0.46-1.23) | 1.03(0.87-1.22) |
| Dementia with history of stroke | | | | | |
| No. of cases | 33 | 20 | 39 | 17 | 109 |
| No. of control subjects | 47 | 57 | 62 | 52 | 218 |
| Age-,sex-, survey year-matched OR | 1.0 | 0.52(0.27-1.01) | 0.87(0.48-1.58) | 0.47(0.23-0.95) | 0.94(0.73-1.21) |
| Multivariable OR | 1.0 | 0.43(0.21-0.87) | 0.64(0.32-1.27) | 0.39(0.17-0.89) | 0.86(0.64-1.17) |
| Dementia without history of stroke | | | | | |
| No. of cases | 35 | 37 | 31 | 33 | 136 |
| No. of control subjects | 75 | 66 | 60 | 71 | 272 |
| Age-,sex-, survey year-matched OR | 1.0 | 1.22(0.68-2.20) | 1.11(0.60-2.07) | 1.00(0.56-1.80) | 1.08(0.89-1.31) |
| Multivariable OR | 1.0 | 1.61(0.84-3.07) | 1.28(0.64-2.57) | 1.19(0.63-2.27) | 1.14(0.92-1.41) |

Matched for age (± 2 years), sex, examination year and communities

Multivariable adjustment includes body mass index, current drinking, current smoking, diastolic blood pressure, use of antihypertensive medication, serum total cholesterol, and diabetes mellitus.

†1-standard deviation (SD) for monounsaturated fatty acids was 3.0 % fatty acids.

Table 7. Conditional odds ratios and 95% confidence intervals of disabled dementia per 1-standard deviation increase in serum ω -6 polyunsaturated fatty acids

| | ω -6 polyunsaturated fatty acids | | | | 1-SD increment† |
|---|---|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | Quartile 1 | Quartile 2 | Quartile 3 | Quartile 4 | |
| Median, % fatty acids | 27.2 | 30.9 | 34.0 | 37.8 | |
| Range, % fatty acids | 15.9-29.5 | 29.5-32.4 | 32.4-35.9 | 35.9-44.2 | |
| Total dementia | | | | | |
| No. of cases | 80 | 66 | 91 | 60 | 297 |
| No. of control subjects | 148 | 147 | 150 | 149 | 594 |
| Age-,sex-, survey year-matched OR | 1.0 | 0.85(0.57-1.26) | 1.12(0.76-1.65) | 0.74(0.49-1.12) | 0.95(0.82-1.11) |
| Multivariable OR | 1.0 | 0.83(0.55-1.27) | 1.08(0.71-1.63) | 0.70(0.45-1.11) | 0.96(0.81-1.13) |
| Dementia with history of stroke | | | | | |
| No. of cases | 30 | 29 | 41 | 27 | 127 |
| No. of control subjects | 54 | 53 | 85 | 62 | 254 |
| Age-,sex-, survey year-matched OR | 1.0 | 0.99(0.52-1.87) | 0.87(0.48-1.57) | 0.78(0.41-1.47) | 0.89(0.70-1.13) |
| Multivariable OR | 1.0 | 1.17(0.56-2.44) | 1.07(0.56-2.04) | 0.95(0.46-1.95) | 1.00(0.76-1.30) |
| Dementia without history of stroke | | | | | |
| No. of cases | 50 | 37 | 50 | 33 | 170 |
| No. of control subjects | 94 | 94 | 65 | 87 | 340 |
| Age-,sex-, survey year-matched OR | 1.0 | 0.77(0.46-1.27) | 1.42(0.85-2.35) | 0.70(0.41-1.22) | 1.00(0.82-1.21) |
| Multivariable OR | 1.0 | 0.67(0.38-1.15) | 1.15(0.66-2.00) | 0.58(0.31-1.06) | 0.95(0.77-1.18) |

Matched for age (\pm 2 years), sex, examination year and communities

Multivariable adjustment includes body mass index, current drinking, current smoking, diastolic blood pressure, use of antihypertensive medication, serum total cholesterol, and diabetes mellitus.

†1-standard deviation (SD) for ω -6 polyunsaturated fatty acids was 4.7 % fatty acids.

Table 8. Conditional odds ratios and 95% confidence intervals of disabled dementia per 1-standard deviation increase in serum ω -3 polyunsaturated fatty acids

| | ω -3 polyunsaturated fatty acids | | | | 1-SD increment† |
|---|---|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | Quartile 1 | Quartile 2 | Quartile 3 | Quartile 4 | |
| Median, % fatty acids | 6.8 | 8.8 | 10.9 | 14.6 | |
| Range, % fatty acids | 2.7-7.9 | 7.9-9.7 | 9.8-12.3 | 12.3-23.8 | |
| Total dementia | | | | | |
| No. of cases | 97 | 71 | 90 | 85 | 343 |
| No. of control subjects | 171 | 172 | 171 | 172 | 686 |
| Age-,sex-, survey year-matched OR | 1.0 | 0.70(0.47-1.05) | 0.90(0.61-1.32) | 0.85(0.54-1.31) | 1.00(0.85-1.16) |
| Multivariable OR | 1.0 | 0.66(0.43-1.01) | 0.92(0.61-1.40) | 0.83(0.51-1.34) | 0.99(0.84-1.17) |
| Dementia with history of stroke | | | | | |
| No. of cases | 47 | 42 | 35 | 32 | 156 |
| No. of control subjects | 88 | 78 | 78 | 68 | 312 |
| Age-,sex-, survey year-matched OR | 1.0 | 1.00(0.58-1.75) | 0.83(0.48-1.43) | 0.84(0.45-1.57) | 0.95(0.76-1.18) |
| Multivariable OR | 1.0 | 1.00(0.54-1.86) | 0.78(0.42-1.45) | 0.70(0.34-1.42) | 0.87(0.68-1.12) |
| Dementia without history of stroke | | | | | |
| No. of cases | 50 | 29 | 55 | 53 | 187 |
| No. of control subjects | 83 | 94 | 93 | 104 | 374 |
| Age-,sex-, survey year-matched OR | 1.0 | 0.50(0.28-0.89) | 0.98(0.56-1.71) | 0.87(0.46-1.64) | 1.04(0.83-1.29) |
| Multivariable OR | 1.0 | 0.47(0.25-0.88) | 1.12(0.61-2.06) | 0.98(0.49-1.95) | 1.09(0.86-1.37) |

Matched for age (± 2 years), sex, examination year and communities

Multivariable adjustment includes body mass index, current drinking, current smoking, diastolic blood pressure, use of antihypertensive medication, serum total cholesterol, and diabetes mellitus.

†1-standard deviation (SD) for ω -3 polyunsaturated fatty acids was 3.4 % fatty acids.

厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業）
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 筑波大学医学医療系 講師

研究要旨

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、循環器健診データと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。血清測定項目のうち、血清高感度C反応蛋白、ホモシステイン、脂肪酸、アルファトコフェロール、ガンマトコフェロール及びコエンザイムQ10について、ベースライン時70歳未満の症例対照に限定した分析を行った。1984年から1995年までの茨城県及び秋田県の某農村地域の基本健康診査の受診者のうち、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、その対照となる者で、ベースライン時の年齢が70歳未満であった合計618人である。このうち血清が保存され、分析が可能だった最大525人を分析対象とした。これらの症例対照について、血清高感度C反応蛋白、ホモシステイン、脂肪酸、アルファトコフェロール、ガンマトコフェロール及びコエンザイムQ10を測定し、一般の健診所見とあわせて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。要介護認知症の発症に対して、血清パルミトレン酸、高感度C反応蛋白が正の関連または傾向を、血清n6系及びn3系多価不飽和脂肪酸（特にアルファリノレン酸）、アルファトコフェロール、コエンザイムQ10が負の関連または傾向を示した。血清飽和脂肪酸、ホモシステイン、ガンマトコフェロールに関しては、要介護認知症発症との関連は認められなかった。以上より、血清パルミトレン酸、n6系及びn3系不飽和脂肪酸、高感度C反応蛋白、アルファトコフェロール及びコエンザイムQ10が要介護認知症発症に関連する可能性が示された。あと数年程度の追跡を行うことにより、これらの要因の要介護認知症への関連を確定することが可能になるものと考えられる。

研究分担者

朝田 隆 筑波大学医学医療系・教授

診検査・生活指導項目を明らかにすることとしている。

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

A. 研究目的

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

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。

これまでの検討から、ベースライン時のリスクファクターと認知症発症との関連は、ベースライン時年齢が低い時期の方が検出しやすいことがわかっている。そこで本年度は、血清測定項目のうち、血清高感度C反応蛋白、ホモシステイン、脂肪酸、アルファトコフェロール、ガンマトコフェロール及びコエンザイムQ10について、ベースライン時 70 歳未満の症例対照に限定した分析を行った。

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、その対照となる者で、ベースライン時の年齢が 70 歳未満であった合計 618 人である。このうち血清が保存され、分析が可能だった最大 525 人を分析対象とした（分析項目によって対象者数は異なる）。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）や血清測定項目（高感度C反応蛋白、ホモシステイン、脂肪酸、アルファトコフェロール、ガンマトコフェロール、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。

（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た。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する。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

各種脂肪酸の認知症発症に対する 1 標準偏差増加当たりのオッズ比を表 1 に示す。血清单価不飽和脂肪酸の一つであるパルミトレン酸の 1 標準偏差増加当たりの認知症発症オッズ比（95%信頼区間）は 1.26 (1.03-1.54)と有意に高かった。n6 系不飽和脂肪酸の血清中の主要な構成要因であるリノール酸の 1 標準偏差増加当たりの認知症発症オッズ比は 0.89 (0.73-1.09)であり、有意ではないが負の傾向を示した。一方、血清 n6 系不飽和脂肪酸の血清中の他の構成要因であるドコサジエン酸の 1 標準偏差増加当たりの認知症発症オッズ比は 1.30 (1.02-1.64)と有意に高かった。血清 n6 系不飽和脂肪酸全体の 1 標準偏差増加当たりの認知症発症オッズ比は 0.89 (0.73-1.10)であった。血清 n3 系不飽和脂肪酸では、アルファリノレン酸と要介護認知症の負の関連が強く、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)であった。また、エイコサペンタエン酸も同様の傾向を示し、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 n3 系不飽和脂肪酸全体での 1 標準偏差増加当たりの認知症発症オッズ比は 0.85 (0.68-1.06)で

あった。

脂肪酸以外の血清測定項目と認知症発症の関連を図 2 に示す。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。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 Q 10 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。

D. 考察

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、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 Q 10 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効な危険因子として、血清 n6 系、n3 系不飽和脂肪酸 (特にアルファリノレン酸) や、血清アルファトコフェロール、血清コエンザイム Q 10 が有効な抑制因子として検出された。しかしながら、今回分析できたベースライン時 70 歳未満のサンプル数が少なく、確定的な結論を得るには至らなかった。表には示さないが、今回の分析で 70 歳以上のサンプルを含めて分析を行うと、今回検出された関連の多くは検出されなくなることから、これらの血清要因は年齢の影響を大きく受けることが考えられる。したがって要介護認知症のリスクファクターの分析を行うに当たっては、ベースライン時年齢の低いサンプルを用いることにより、年齢の影響を極力排除して分析することが必要である。今回の結果からは確定的な結論は得られなかったものの、あと数年程度の追跡を行うことにより、これらの要因の要介護認知症への関連を確定することが可能になるものと考えられる。

E. 結論

要介護認知症の発症に対して、血清パルミトレン酸、血清高感度 C 反応蛋白の高値が促進的、血清 n6 系、n3 系多価不飽和脂肪酸 (特にアルファリノレン酸)、血清 α トコフェロール及び血清コエンザイム Q 10 の高値が抑制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) 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.

2) 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.

3) 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.

4) Eguchi E, Yamagishi K, Ikeda A, Chei CL, Noda H, Ohira T, Kitamura A, Imano H, Kiyama M,

平成 23 年度

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 Prevention, San Diego, CA, 2012. 3

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

絹田 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 各種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) |
| 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) |
| Total ω6 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) |
| Total ω3 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2 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

[Ⅱ] 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|-------|---------|------|----|-----|-----|
| なし | | | | | |

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|-------|---------|------|----|-----|-----|
| なし | | | | | |

[Ⅲ] 研究成果の刊行物・別刷

O0302-10

血清脂肪酸分画と要介護認知症との関連：Nested case-control study

○山岸 良匡¹⁾、池田 愛²⁾、横田 紀美子¹⁾、椎名 由美³⁾、廣瀬 久美子³⁾、鳥海 佐和子³⁾、若林 洋子³⁾、チェイ チョイライ¹⁾、野田 博之²⁾、崔 仁哲⁴⁾、北村 明彦⁵⁾、木山 昌彦⁵⁾、小西 正光⁵⁾、朝田 隆⁶⁾、磯 博康⁴⁾

筑波大学社会健康医学¹⁾、ハーバード大学²⁾、筑西市役所³⁾、大阪大学公衆衛生学⁴⁾、大阪府立健康科学センター⁵⁾、筑波大学精神医学⁶⁾

【目的】 認知症のリスクファクター、特にバイオマーカーを用いた前向き研究は、欧米では散見されるものの、わが国のエビデンスは極めて少ない。本研究では、日本人における要介護認知症の生活習慣バイオマーカーとして、わが国の特徴的な食習慣を反映すると考えられる血清脂肪酸に着目し、Nested case-control studyを実施した。【方法】 1984年から1994年までの茨城県協和町（現・筑西市）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147人（脳卒中の既往有59人、既往なし88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。健診受診時の各種血清脂肪酸分画の1標準偏差変化(SD)ごとの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) を分析した。【結果】 分析した7種類の飽和脂肪酸は、総じて長鎖になるほど要介護認知症と正の傾向を示したが、いずれも統計学的に有意でなかった（例えばリグノセリン酸の1SD増加あたりのOR=1.30(0.99-1.71)）。単価不飽和脂肪酸（5種類）と ω 6系不飽和脂肪酸（6種類）は特定の傾向はなかった。 ω 3系不飽和脂肪酸（4種類）は総じて負の傾向を示したが、特に α リノレン酸が低い場合に認知症リスクが高い傾向が認められた（1SD増加あたりOR=0.73(0.53-1.01)）。【考察】 既によく知られている血清脂肪酸と動脈硬化性疾患の関連と同様、要介護認知症に対して、飽和脂肪酸は増悪的に、 ω 3系不飽和脂肪酸は抑制的に働く可能性が示された。特に α リノレン酸が負の関連の傾向を示したことから、今後 α リノレン酸の認知症予防効果について、他の地域での分析も含めて検討していく必要がある。

Serum LDL Cholesterol and Risk of Incident Disabling Dementia: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS)

Kazumasa Yamagishi, Univ of Tsukuba, Tsukuba, Japan; Hiroyuki Noda, Ai Ikeda, Harvard Sch of Public Health, Boston, MA; Kimiko Yokota, Yumi Shiina, Chikusei City Office, Chikusei, Japan; Choy-Lye Chei, Univ of Tsukuba, Tsukuba, Japan; Akihiko Kitamura, Osaka Medical Ctr for Health Science and Promotion, Osaka, Japan; Tetsuya Ohira, Osaka Univ, Suita, Japan; Takashi Asada, Univ of Tsukuba, Tsukuba, Japan; Hiroyasu Iso, Osaka Univ, Suita, Japan; CIRCS Investigators

BACKGROUND Higher serum total cholesterol level is reported to be a risk factor for dementia in Western countries. Whether this can be extrapolated to Japanese, whose life span has been the highest of the world and the distribution of cholesterol has been lower than Western countries, is unknown. **METHODS** We used samples of one of rural communities from the CIRCS cohort. A nested case-control design was employed to study prospective association between serum LDL-cholesterol levels and incident disabling dementia with a community-based cohort of 6,343 Japanese men and women aged 35-85 years at the baseline (1990-1994). Disabling dementia was determined by a primary care physician's diagnosis using criteria of National Long-term Care Insurance System of Japan \geq Rank II which corresponds to moderate dementia-related behavioral disturbance and cognitive impairment with slight dependence. Cases were identified from 2000 to 2004. Two control subjects per case were selected by matching for sex, age and year of examination. We included 122 cases and 244 controls with successful matching and serum LDL-cholesterol measurement. Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) of disabling dementia according to serum LDL-cholesterol levels (<80, 80-99, 100-119, 120-139, \geq 140 mg/dl; calculated by Friedewald's formula) were calculated by the conditional logistic regression models, adjusted for blood pressure levels, anti-hypertensive medication use, diabetes, lipid lowering medication use, body mass index, smoking status and alcohol consumption. **RESULTS** The mean value of serum LDL-cholesterol was 121 mg/dl among controls. The multivariable OR (95%CI) for the persons with serum LDL-cholesterol of \geq 140 mg/dl vs <80 mg/dl was 2.37 (1.00-5.64) while the other categories did not show such enhanced odds ratios [0.88 (0.43-1.78) for 80-99 mg/dl, 1.17 (0.61-2.24) for 100-119 mg/dl, 0.74 (0.34-1.65) for 120-139 mg/dl vs <80 mg/dl]. **CONCLUSIONS** Excess risk of dementia associated with high LDL-cholesterol levels were observed in Japanese with a low population mean of cholesterol. This finding suggests that high LDL-cholesterol may play a role in etiology of vascular dementia via atherosclerotic pathway at the cerebral cortex, although the high LDL-cholesterol and stroke association has not been clear in Japanese population. Also, individuals with *APOE* ϵ 4 polymorphism are likely to yield high LDL-cholesterol levels and also being at high risk of dementia.

0614-133 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

○野田 博之^{1,2)}、池田 愛^{1,2)}、山岸 良匡³⁾、横田 紀美子³⁾、椎名 由美⁴⁾、謝 翠麗³⁾、江口 依里¹⁾、大平 哲也¹⁾、今野 弘規^{1,5)}、北村 明彦⁵⁾、磯 博康¹⁾
大阪大学大学院医学系研究科公衆衛生学¹⁾、ハーバード大学公衆衛生大学院²⁾、筑波大学大学院人間総合科学研究科社会健康医学³⁾、筑西市役所⁴⁾、大阪府立健康科学センター⁵⁾

【目的】日本人において血圧値が認知症発症に与える影響に関する研究は限られており、認知症発症前の長期的な血圧値の推移についての検討は行われていない。本研究では、コホート内症例対照研究の手法を用いて、地域住民を対象に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について検討する。**【方法】**茨城県K町の1984～1994年における35-85歳の住民健診受診者6,343人を対象に、2005年3月まで認知症および脳卒中発症の追跡し、脳卒中を伴う認知症と伴わない認知症の症例を同定した。因果の逆転の影響を除くため、症例は2000年以降の発症例に限定した。さらに、コホート内の非発症者から1:2の割合で性別、年齢、検診受診年をマッチした対照を無作為に抽出した。血圧値とその後の認知症発症との関連について条件付きロジスティック回帰モデル、認知症発症前の血圧値の長期変化について一般化線形混合モデルを用いて解析した。**【結果】**追跡期間中に、認知症症例243人(脳卒中を伴う認知症126人、伴わない認知症117人)を認めた。ベースライン時の収縮期血圧値、拡張期血圧値とも、血圧値高値は脳卒中を伴う認知症発症と関係し、脳卒中を伴わない認知症発症との関係は認められなかった。拡張期血圧高値と脳卒中を伴う認知症発症との間には、収縮期血圧高値との間に比べて、強い関係が認められた。血圧値10%上昇あたりの脳卒中を伴う認知症発症リスクの多変量調整条件付きオッズ比は収縮期血圧で1.23(1.03-1.47)、拡張期血圧で1.37(1.15-1.63)であった。この時、収縮期血圧に対する拡張期血圧の統合判別改善度は0.035, $p < 0.0001$ であった。一方、認知症発症前の血圧値の長期変化では、対照群の収縮期血圧年間変化率が -0.03% であったのに対して、脳卒中を伴う認知症発症前では -0.16% と有意な低下が見られた。**【考察】**脳卒中を伴う認知症発症の予測因子として、収縮期血圧と拡張期血圧の高値および収縮期血圧の経時的低下が見出された。収縮期血圧の影響は発症前の経時的低下によって過小評価されることが示唆された。

SS-06-5

高感度CRPと要介護認知症との関連に関する前向き研究:The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS)

¹筑波大学大学院 人間総合科学研究科 社会健康医学、

²大阪大学大学院公衆衛生学、

³筑西市役所、

⁴井川町健康センター、

⁵大阪府立健康科学センター

Choy Lye Chei¹、山岸 良匡¹、池田 愛²、野田 博之²、江口 依里²、椎名 由美³、
湊 百合子⁴、大平 哲也²、北村 明彦⁵、磯 博康²

【目的】炎症マーカーである高感度CRP(hsCRP)は循環器疾患発症の予測因子として知られ、認知症の発症と関連することも想定される。しかし、一般住民においてhsCRPと認知症発症の関連を前向きに分析した研究は少ない。本研究ではCIRCSコホート研究において、nested case-controlデザインによりhsCRP値と要介護認知症との関連について分析した。【方法】1984年から1994年までのCIRCS茨城・秋田地域の循環器検診の受診者で、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240人を症例とした。対照は症例と性、年齢、受診年、地域を1対2でマッチさせた。高感度CRP(対数変換値)の1SD変化と要介護認知症との関連を、高血圧、BMI、喫煙、飲酒、血清総コレステロール値、中性脂肪値、血糖値を調整して、条件付きロジスティックモデルにより分析した。【結果】HsCRPの1SD変化あたりの要介護認知症のオッズ比は0.95(0.80-1.13)であった。要介護認知症を脳卒中既往の有無で層別した場合、脳卒中既往のある群におけるオッズ比は0.96(0.73-1.25)、脳卒中既往のない群では0.91(0.71-1.16)であった。年齢別には、40-64歳の群でのオッズ比が1.52(1.04-2.23)、脳卒中既往のある群では1.70(1.04-2.79)と有意な関連が認められた。【考察】40-64歳の比較的若い年齢層におけるhsCRPとその後の要介護認知症発症との有意な関連を認めた。この結果は日系米人の先行研究(対象年齢49~70歳)とも一致していた。さらに、hsCRP高値が脳卒中を介して認知症と関連している可能性がある。

**Serum coenzyme Q10 and disabling dementia among Japanese:
the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS)**

**Kazumasa Yamagishi, Choy-Lye Chei, Ai Ikeda, Eri Eguchi, Yuri Moriyama,
Hiroyuki Noda, Hironori Imano, Tetsuya Ohira, Masahiko Kiyama, Akihiko
Kitamura, Yoshinori Ishikawa, Takashi Asada and Hiroyasu Iso**

**University of Tsukuba, Osaka University and Osaka Medical Center for Health
Science and Promotion**

BACKGROUND Association of coenzyme Q10 (CoQ10) with incident dementia has not yet been elucidated.

METHODS We performed a nested case-control study based on a cohort of $\approx 6,000$ Japanese aged 45-70 at baseline (1984-94). Serum CoQ10 was measured for 65 disabling dementia cases incident between 1999-2004 and 130 controls (age, sex and baseline-year matched). Incident disabling dementia was defined as dependent individuals who had moderate to severe dementia-related behavioral disturbance or cognitive impairment. This criterion was previously validated with 5-cog test. The conditional odds ratio (OR) for dementia was calculated according to the quartiles of CoQ10 levels and CoQ10/total cholesterol (TC) ratio adjusted for body mass index, smoking status, alcohol consumption, systolic blood pressure, TC, diabetes and blood pressure and cholesterol lowering medication uses.

RESULTS Serum CoQ10 was inversely associated with dementia: OR =0.64[0.24-1.70], 0.87[0.32-2.36] and 0.20[0.05-0.78] for persons with the second, third and highest quartiles of CoQ10, respectively, compared with the lowest quartile (p for trend =0.03). The similar association was found for CoQ10/TC ratio: OR for the highest vs lowest quartiles =0.23[0.06-0.93], p for trend =0.05.

CONCLUSIONS We found an inverse association between serum CoQ10 and incident disabling dementia.

**Serum alpha-linolenic acid and disabling dementia among Japanese:
the Circulatory Risk In Communities Study (CIRCS)**

**Kazumasa Yamagishi, Choy-Lye Chei, Ai Ikeda, Eri Eguchi, Hiroyuki Noda,
Tetsuya Ohira, Masahiko Kiyama, Akihiko Kitamura, Yoshinori Ishikawa and
Hiroyasu Iso**

**University of Tsukuba, Osaka University and Osaka Medical Center for Health
Science and Promotion**

BACKGROUND Information on the impact of fatty acid composition on dementia has not yet been elucidated.

METHODS We performed a nested case-control study based on a cohort of approximately 12,000 Japanese people from two communities in the CIRCS, aged 45-85 at baseline (1984-94). Fatty acid compositions were measured for 350 dementia cases and 700 controls (age, sex, community and baseline-year matched). The subjects were followed-up from 1999 through 2008, and incident disabling dementia was defined as dependent individuals who had moderate to severe dementia-related behavioral disturbance and/or cognitive impairment. This criterion was previously validated with 5-cog test (specificity 90%, positive predictive value 71%). The conditional odds ratio and 95% confidence interval (OR [95%CI]) for disabling dementia was calculated according to one standard deviation (SD) increment of each fatty acid with adjustment for body mass index, smoking status, alcohol consumption, systolic blood pressure, antihypertensive medication use, serum total cholesterol and diabetes.

RESULTS Serum alpha-linolenic acids were inversely associated with disabling dementia (OR=0.82[0.70-0.95] for 1-SD increment). No associations were observed for other fatty acids: OR=1.07[0.91-1.26] for saturated fatty acids, 0.99[0.84-1.17] for monounsaturated fatty acids, 0.98[0.83-1.15] for n-6 polyunsaturated fatty acids, 1.00[0.87-1.16] for eicosapentaenoic acid, and 1.03[0.87-1.22] for docosahexaenoic acid.

CONCLUSIONS We found a significant inverse association between serum alpha-linolenic acid and incident disabling dementia.

**Diabetes mellitus and disabling dementia among Japanese:
the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS)**

Eri Eguchi, Kazumasa Yamagishi, Ai Ikeda, Choy-Lye Chei, Hiroyuki Noda, Tetsuya Ohira, Akihiko Kitamura, Hironori Imano, Masahiko Kiyama, Yoshinori Ishikawa, Takashi Asada, and Hiroyasu Iso

Osaka University, University of Tsukuba, and Osaka Medical Center for Health Science and Promotion

Introduction: The evidence for the relation between diabetes mellitus and risk of dementia in Asian population has been limited. This study investigated the association between diabetes mellitus and risk of dementia in community-based samples of Japanese.

Hypothesis: There is an association between diabetes mellitus and risk of disabling dementia

Methods: We performed a nested case-control study based on a cohort of about 6,000 Japanese aged 45-69 at baseline between 1984 and 1994. The information of the status of diabetes at baseline was collected for 174 disabling dementia cases incident between 1999 and 2004 and 348 controls matched with cases by age \pm 3, sex and baseline-year. Incident disabling dementia was defined as dependent individuals who had moderate to severe dementia-related behavioral disturbance or cognitive impairment. This criterion was previously validated with 5-cog test. Dementia cases were further classified according to presence of history of stroke. The conditional odds ratio (OR) for dementia was calculated according to the status of (1) glucose intolerance; fasting serum glucose 110-125mg/dl or non-fasting serum glucose 140-199 mg/dl; and (2) diabetes; fasting serum glucose \geq 126 mg/dl, non-fasting serum glucose \geq 200 mg/dl, and/or the use of glucose-lowering medication or insulin therapy. Variables for multivariable adjustment were body mass index, smoking status, total cholesterol and hypertension status ($140\leq$ SBP $<$ 160 mmHg, $90\leq$ DBP $<$ 95 mmHg for hypertension of grade 1, SBP \geq 160 mmHg, DBP \geq 95mmHg for hypertension of grade 2 and 3, and the treatment with an antihypertensive drug). Sex-specific analysis was also conducted as subanalysis.

Results and Conclusions: Mean follow-up year was 11.4 years. The proportion of men was 32.8% and the prevalence of glucose intolerance and diabetes among controls were 16.7% and 5.8%, respectively. Of dementia cases, 44.8% had history of stroke. Compared with persons with normal glucose level, ORs (95%CI) for glucose intolerance and diabetes were 1.12 (0.68-1.84) and 2.18 (1.13-4.22), and multivariable ORs were 0.98 (0.58-1.65) and 2.04 (1.03-4.03), respectively. For sex stratified analysis, ORs for diabetes were 1.39 (0.45-4.31) for men, and 2.79 (1.20-6.50) for women. The association of diabetes was primarily observed in dementia cases with stroke history [OR=3.19 (1.04-9.82)], but not in those without it [OR=1.78 (0.78-4.07)]. In conclusion, we found an association between diabetes mellitus and risk of disabling dementia. The association was confined to women, and dementia with stroke history.