201218015A

厚生労働科学研究費補助金

認知症対策総合研究事業

認知症一次予防のための
多角的データ利用による縦断研究

（Ｈ２４－認知症－若手－００３）

平成 24 年度総括・分担研究報告書

研究代表者　山 岸 良 匡

平成 25(2013)年 3 月

目次

Ⅰ．総括研究報告

認知症一次予防のための多角的データ利用による縦断研究 4

山　岸　　良　匡

Ⅱ．分担研究報告

循環器リスクファクターが糖尿病と認知症発症の関連に及ぼす影響 10

磯　　博　康

Ⅲ．研究成果の刊行に関する一覧表 16

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

認知症一次予防のための多角的データ利用による縦断研究

研究代表者　山岸　良匡　筑波大学医学医療系　講師

研究要旨

本研究は、長年脳卒中予防対策を実施してきた地域において、健診と介護保険データを一体化させたデータベースを構築してコホート内症例対照研究を行い、認知症の予防に役立つ生活指導・健診項目を明らかにする。当該地域では、健診項目を長年厳密に標準化していることに加え、過去の血清や尿を凍結保存しており、また心電図や眼底、蓄尿、食事調査等の標準化されたデータが利用可能であることから、新しい危険・抑制因子の同定に至ることが期待される。本年度は、ベースライン時年齢が40から70歳に限定したデータベースを整備し、従来の健診項目と認知症との関連を中心とした分析を行った。症例225人と対照450人のデータベースにより、認知症のリスクファクターとして、喫煙、高血圧、糖尿病が同定された。また、降圧剤の服用や禁煙が認知症予防につながる可能性が示された。本データベースを核として、心電図や眼底、蓄尿、食事調査等のデータを用いて、新しい危険・抑制因子の同定を進める体制が整った。

研究分担者
磯　博康　　大阪大学医学系研究科・教授

A．研究目的

認知症は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認知症の一次予防に関するエビデンスの蓄積は重要な課題である。

われわれは本研究の先行研究として、平成21～23年度認知症対策総合研究事業（若手育成型）「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」として、認知症の新しい危険・抑制因子の探求を行った。茨城・秋田の2地区において、過去の健診データと介護保険データを突合したコホート内症例対照研究により、喫煙、血圧、糖尿病、血清総コレステロール、血清CRP、血清単価不飽和脂肪酸は認知症リスクと正の関連又は傾向を、血清n-3系多価不飽和脂肪酸と血清コエンザイムQ10は負の関連又は傾向を示すことを見いだした。

本研究は、従来の基本健診・特定健診検査項目に加えて、蓄尿、食事調査等、付加的な検査・調査項目を実施してきた地域の健診データを用いることにより、認知症の予防に役立つ生活習慣指導項目や、健診に追加することが有用な新しい検査項目を本格的な疫学研究として明らかにするものである。これらにより認知症の一次予防に関する情報が得られれば、保健指導や健康診査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可能となる。加えて、特定健康診査・介護保険データベースの有効活用のモデルケースとして提示でき、認知症の一次予防に資するわが国独自のエビデンスの蓄積に貢献できることが期待できる。さらに、本研

究での認知症疫学研究の手法を、今後のコホート研究に応用するための方法論を検討する。

先行研究において、リスクファクターと認知症との関連は、ベースライン時における年齢が低い方が検出しやすいことが明らかになったことから、本年度は新たな症例と対照を補充した上で、ベースライン時年齢を40～70歳に限定したデータベース構築を行い、新しいデータベースを用いて、従来の健診項目と認知症との関連を中心とした分析を行った。

B．研究対象と方法

対象は、茨城県及び秋田県の1981年から1995年の循環器健診の受診者（年間約5000名）のうち、1999年から2012年までに介護保険認定を受けた者と、その対照となる者である。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、ベースライン時年齢が40歳から70歳までの症例225人と対照となる450人を同定した。症例の同定は、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）との関連を、性、年齢、健診受診年、地域をマッチさせた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（正常血圧、未治療高血圧：収縮期血圧140mmHg以上又は拡張期血圧90mmHg以上で高血圧服薬無し、治療中高血圧：血圧値によらず高血圧服薬有り）、血清総コレステロール値（連続値）、糖尿病（正常血糖、高血糖：食後8時間以内の血糖値140mg/dl以上200mg/dl未満又は食後8時間以降の血糖値110mg/dl以上126mg/dl未満かつ糖尿病服薬無し、糖尿病：食後8時間以内の血糖値200mg/dl以上又は食後8時間以降の血糖値126mg/dl以上又は糖尿病服薬有り）、体格指数（body mass index）値（連続値）、喫煙区分（喫煙なし、過去喫煙、現在喫煙）を調整した。さらに、認知症発症以前の脳卒中既往の有無別に分けた分析をあわせて行った。

（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がん循環器病予防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

対照と症例のベースライン時の主な健診所見は表１の通りである。性、年齢はマッチしているため対照と症例では同等である。対照と比べ、症例では喫煙者の割合、収縮期及び拡張期血圧値、高血圧治療及び糖尿病の割合が高かったが、Body mass index や飲酒者の割合は同等であった。脳卒中の有無別で見ると、喫煙者割合や血圧指標に加えて飲酒者割合は脳卒中既往のある者で高かった。糖尿病の割合は脳卒中の有無によらず高かった。

これらのリスクファクターと認知症発症との関連についての多変量条件付きオッズ比を表２に示す。認知症全体のリスクでは、現在喫煙、未治療高血圧、糖尿病が２程度のオッズ比を示した。また血清総コレステロール値は統計学的に有意ではなかったが正の関連を示した。脳卒中既往の有無別では、脳卒中既往のない認知症では現在喫煙のみが有意であり、未治療高血圧（p=0.10）、糖尿病（p=0.11）は有意でなかったがオッズ比が高

い傾向を示した。脳卒中既往のある認知症では、糖尿病が有意であり、未治療高血圧（p=0.09）、治療中高血圧（p=0.06）は有意でなかったがオッズ比が高い傾向を示した。

D．考察

認知症のリスクファクターとして、喫煙、高血圧、糖尿病が重要であることが再確認された。70歳以下の症例に限定したため、脳卒中の有無別の分析はサンプルサイズの問題により有意でないものもあるが、脳卒中を伴わない認知症では喫煙と糖尿病が、脳卒中を伴う認知症では喫煙と高血圧の影響が大きい可能性が示唆された。脳卒中を伴わない認知症では、高血圧者は服薬により未治療高血圧者よりもリスクが低い傾向があり、また脳卒中を伴う認知症では、喫煙者は禁煙により継続喫煙者よりもリスクが低い傾向があったことから、認知症全体としては、降圧剤の服用や禁煙が認知症予防につながる可能性が示された。

今回の新しいデータベースによる分析結果は、前年度までの先行研究の結果と符合しており、今後この新しいデータベースについて、症例や項目を拡充して分析を進める。また、ベースライン時年齢が71歳以上の症例対照が819例あり、それを含めた分析についても、別途検討していく予定である。

E．結論

ベースライン時年齢70歳以下を中心とする分析データベースを整備し、従来の健診項目と認知症との関連を中心とした分析を行った。本データベースを核として、心電図や眼底、蓄尿、食事調査等のデータを用いて、新しい危険・抑制因子の同定を進める体制が整った。

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）江口依里，山岸良匡，池田愛，Chei ChoyLye，野田博之，大平哲也，北村明彦，今野弘規，木山昌彦，石川善紀，谷川武，磯博康．糖尿病と要介護認知症との関連は生活習慣によって異なるか：CIRCS研究．第71回日本公衆衛生学会総会，山口，2012.10.

H.知的財産権の出願・登録状況

なし

研究協力者

謝　翠麗　元長寿科学振興財団ﾘｻｰﾁﾚｼﾞﾃﾞﾝﾄ（現・Duke-NUS 研究員）
池田　愛　国立がん研究センター・研究員
磯　博康　大阪大学大学院・教授
北村　明彦　大阪がん循環器病予防センター・副所長
大平　哲也　元大阪大学大学院・准教授
野田　博之　元大阪大学大学院・特任講師
梅澤　光政　茨城県立医療大学・助教
丸山　広達　愛媛大学・助教
江口　依里　愛媛大学・助教
長尾　匡則　獨協医科大学・助教
丸山　皆子　大阪大学大学院・研究員
堀　幸　大阪大学大学院
久保佐智美　大阪大学大学院

表1. 対照及び症例のベースライン時健診所見

	対照	症例		
		全認知症	脳卒中既往	
			なし	あり
認知症例数	450	225	128	97
年齢, y	63	63	63	63
男性, %	34	34	25	45
BMI, kg/m^2	24.0	24.0	24.2	23.6
喫煙, %	19	25	21	31
飲酒, %	26	27	20	37
収縮期血圧, mmHg	133	137	135	140
拡張期血圧, mmHg	78	80	79	82
治療中高血圧, %	29	32	27	39
糖尿病, %	5	11	11	11
総コレステロール, mg/dl	197	202	203	199

表2. ベースライン時健診所見と認知症発症リスクの関連

	全認知症	脳卒中既往	
		なし	あり
認知症例数	225	128	97
BMI (+1kg/m^2)	0.98(0.93-1.03)	0.99(0.93-1.06)	0.97(0.88-1.05)
過去喫煙	1.38(0.60-3.17)	1.96(0.57-6.73)	0.97(0.30-3.15)
現在喫煙	2.28(1.16-4.49)	3.28(1.20-8.99)	1.55(0.60-4.01)
未治療高血圧	1.76(1.10-2.84)	1.68(0.91-3.09)	1.99(0.91-4.37)
治療中高血圧	1.38(0.92-2.05)	1.08(0.62-1.87)	1.82(0.98-3.36)
糖尿病	2.29(1.21-4.35)	1.93(0.87-4.30)	3.32(1.06-10.4)
総コレステロール (+1SD)	1.18(0.98-1.41)	1.17(0.91-1.51)	1.23(0.94-1.63)

厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業）
分担研究報告書

循環器リスクファクターが糖尿病と認知症発症の関連に及ぼす影響

研究分担者　磯　博康　大阪大学大学院医学系研究科　教授

研究要旨
本研究では、糖尿病と認知症の発症リスクとの関連及びその関連が、喫煙、肥満、高血圧、高コレステロール血症といった他のリスクファクターによって異なるか否かを検討した。1984から1994年までの茨城・秋田の47-72歳の健診受診者のうち、1999年から2011年までに認知症を発症した184名と、地域、年齢、性別をマッチさせた対照368名を対象に、コホート内症例対照研究の手法を用いて糖尿病と認知症発症との関連を分析した。さらに、喫煙、肥満、高血圧、高コレステロール血症に層別化した分析をあわせて行った。糖尿病の認知症発症に関するオッズ比は2.05(1.06-3.97)であった。その関連は喫煙、肥満、高血圧、高コレステロール血症の有無で層別化した場合でも異ならなかった。したがって、これらのリスクファクターの有無にかかわらず、糖尿病を予防することが認知症発症予防のために重要であると考えられた。

A．研究目的

日本人における糖尿病と認知症の発症リスクとの関連についての報告は少ない。本研究では、糖尿病と認知症の発症リスクとの関連及びその関連が、喫煙、肥満、高血圧、高コレステロール血症といった他のリスクファクターによって異なるか否かを検討することを目的とする。

B．研究対象と方法

1984から1994年までの茨城・秋田の47-72歳の健診受診者のうち、1999年から2011年までに認知症を発症した184名と、地域、年齢、性別をマッチさせた対照368名を対象とした。境界域糖尿病（空腹時血糖 110-125mg/dl又は非空腹時血糖 140-199 mg/dl）、糖尿病（空腹時血糖≧126 mg/dl又は非空腹時血糖≧200 mg/dl又は降下剤服薬・インスリン使用）と認知症との関連を、Body Mass Index、喫煙状況、総コレステロール値、高血圧を調整して、条件付きロジスティックモデルにより分析した。また、生活習慣として肥満(BMI≧25kg/m^2)及び喫煙、高血圧(140/90mmHg、降圧剤治療)、高コレステロール血症（総コレステロール≧220mg/dl)の有無別に層別し、ロジスティックモデルによる分析を合わせて行った。

C．研究結果

症例及び対照のベースライン時の健診所見は表１の通りであり、症例では対象に比べ、糖尿病有病率のほか、最高血圧、高血圧有病率、血清総コレステロール値が有意に高かった。

表２に示すように、正常血糖と比べ、境界域糖尿病、糖尿病における認知症の多変量調整条件付きオッズ比（95%信頼区間）はそれぞれ0.95 (0.57-1.59)、2.05 (1.06-3.97) であった。

男女別に見た場合（表３）、男性での糖尿病による認知症オッズ比が1.14 (0.35-3.73)、女性では3.03 (1.27-7.23)であり、交互作用は有意でなかった（p=0.21)。

さらに他のリスクファクターで層別化した場合では、表４に示すように喫煙者群での糖尿病による認知症オッズ比は 2.10 (0.55-7.93)と、非喫煙者群 1.99(0.93-4.25)と同様であった(交互作用項 p=0.98)。肥満者群における糖尿病による認知症オッズ比は 2.66(1.10-7.14)であったのに対し、非肥満群では 1.31(0.47-3.66)であったが、交互作用項は有意でなかった（p=0.30)。高血圧、高コレステロール血症にて層別した場合でも有意な交互作用は認められなかった（それぞれ p=0.84、p=0.33)。

D．考察

糖尿病と認知症との間に比較的強い正の関連が認められた。この関連は男性よりも女性で強く認められる傾向があったが、交互作用は統計的に有意でなかった。

次に、喫煙、肥満、高血圧、高コレステロール血症の有無で層別化した場合、本データベースではサンプルサイズの問題から、有意な交互作用のあるものは認められず、現時点では、これらのリスクファクターの有無にかかわらず、糖尿病の予防が認知症予防につながると推察される。しかしながら、全般的に他のリスクファクターを伴う糖尿病の方が、認知症リスクは高い傾向があり、さらに個々のオッズ比の多寡を見ると、肥満や高コレステロール血症のない糖尿病では、明らかな認知症リスクの増大は認められていない点については、今後症例対象数を増やした検討を要する。

E．結論

糖尿病と認知症との関連が認められた。その関連は喫煙、肥満、高血圧、高コレステロール血症の有無によって異ならなかったことから、これらのリスクファクターの有無にかかわらず、糖尿病を予防することが認知症予防のために重要であると考えられた。しかしながら、肥満や高コレステロール血症を伴う糖尿病と伴わない糖尿病とでは相対リスクが異なる可能性があり、今後の検討を要する。

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）江口依里，山岸良匡，池田愛，Chei ChoyLye，野田博之，大平哲也，北村明彦，今野弘規，木山昌彦，石川善紀，谷川武，磯博康．糖尿病と要介護認知症との関連は生活習慣によって異なるか：CIRCS研究．第71回日本公衆衛生学会総会，山口，2012.10.

H.知的財産権の出願・登録状況

なし

研究協力者

江口　依里　愛媛大学・助教

表１．対照及び症例のベースライン時健診所見

ベースラインの特徴	認知症例(n=184)	対照(n=368)	P value
年齢，歳	63.2 (4.2)	62.8 (4.4)	
性別　(%男性)	32.1	32.1	
Body mass index (BMI) (kg/m^2)	24.0 (3.6)	24.0 (3.3)	0.15
糖尿病　(%)	12.0	5.7	0.01
境界型糖尿病　(%)	16.9	16.6	0.94
最高血圧　(mmHg)	137.2 (20.1)	132.9 (16.6)	0.002
最低血圧　(mmHg)	137.2 (20.1)	132.9 (16.6)	0.002
高血圧　(%)	57.6	46.7	0.02
血清総コレステロール　(mg/dl)	203.6 (37.2)	197.8 (32.8)	0.04
過度の飲酒（1日2合以上）(%)	23.9	25.0	0.78
喫煙者　(%)	25.0	18.2	0.06

表２．糖尿病、境界型糖尿病と認知症発症リスク

糖尿病又は境界型糖尿病	なし	あり
糖尿病		
症例	162	22
対照	347	21
オッズ比*（95%信頼区間）	1.00	2.28（1.21-4.32）
オッズ比†（95%信頼区間）	1.00	2.05（1.06-3.97）
境界型糖尿病		
症例	153	31
対照	307	61
オッズ比*（95%信頼区間）	1.00	1.11（0.68-1.80）
オッズ比†（95%信頼区間）	1.00	0.95（0.57-1.59）

*性別、年齢、健診受診年、地域を照合

†さらに、BMI、喫煙、飲酒、血圧、血清総コレステロールにて調整

表３．糖尿病と認知症発症リスク（男女別）

	男性		女性	
糖尿病	なし	あり	なし	あり
症例	54	5	108	17
対照	109	9	238	12
オッズ比*（95%信頼区間）	1.00	1.23(0.41-3.73)	1.00	3.23 (1.42-7.37)
オッズ比†（95%信頼区間）	1.00	1.14(0.35-3.73)	1.00	3.03 (1.27-7.23)

*性別、年齢、健診受診年、地域を照合

†さらに、BMI、喫煙、飲酒、血圧、血清総コレステロールで調整

P for interaction = 0.21

表４．他のリスクファクター別に見た糖尿病と認知症発症リスク

	糖尿病		糖尿病		p for inter-action
	なし	あり	なし	あり	
喫煙		なし		あり	
オッズ比† (95%信頼区間)	1.00	1.76 (0.63-4.95)	1.00	2.97 (0.47-18.69)	0.89
肥満		なし		あり	
オッズ比† (95%信頼区間)	1.00	1.05 (0.21-5.37)	1.00	2.57 (0.81-8.22)	0.39
高血圧		なし		あり	
オッズ比† (95%信頼区間)	1.00	1.55 (0.29-8.33)	1.00	2.21 (0.77-6.43)	0.93
高脂血症		なし		あり	
オッズ比† (95%信頼区間)	1.00	1.05 (0.31-3.52)	1.00	3.60 (0.82-15.80)	0.34

性、年齢、喫煙、飲酒、血圧、血清総コレステロールで調整

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					

第 71 回日本公衆衛生学会総会（山口市），平成 24 年 10 月

0317-135 糖尿病と要介護認知症との関連は生活習慣によって異なるか：CIRCS 研究

江口 依里[1,2]、山岸 良匡[4]、池田 愛[2,5]、Chei Choy-Lye[4]、野田 博之[2]、大平 哲也[2,3]、北村 明彦[3]、今野 弘規[2,3]、木山 昌彦[3]、石川 善紀[3]、谷川 武[1]、磯 博康[2]

愛媛大学大学院医学系研究科公衆衛生学[1]、大阪大学大学院医学系研究科公衆衛生学[2]、大阪がん循環器病予防センター[3]、筑波大学大学院社会健康医学[4]、国立がん研究センター[5]

【目的】日本人における糖尿病と認知症の発症リスクとの関連についての報告は少ない。本研究では、糖尿病と認知症の発症リスクとの関連及びその関連が生活習慣によって異なるか否かを検討することを目的とする。

【方法】1984から1994年までの CIRCS 茨城・秋田地域の47–72歳の健診受診者のうち、2009年までに介護保険申請をした65歳以上の人で、主治医意見書における「認知症老人の日常生活自立度」がランク II 以上である184名を症例とした。対照は症例と、年齢、性、健診受診年、地域を1対2で照合させた368名とした。境界域糖尿病（空腹時血糖110–125mg/dl 又は非空腹時血糖140–199 mg/dl）、糖尿病（空腹時血糖≧126 mg/dl 又は非空腹時血糖≧200 mg/dl 又は降下剤服薬・インスリン使用）と要介護認知症との関連を、Body Mass Index、喫煙状況、総コレステロール値、高血圧を調整して、条件付きロジスティックモデルにより分析した。また、生活習慣として肥満（BMI≧25kg/m^2）及び喫煙、高血圧、高コレステロール血症の有無別に層別し、ロジスティックモデルによる分析を合わせて行った。

【結果】血糖正常と比べ、境界域糖尿病、糖尿病では要介護認知症のオッズ比（95%CI）はそれぞれ0.95（0.57–1.60）、2.05（1.06–3.97）であった。男性での糖尿病による要介護認知症オッズ比1.14（0.35–3.73）に対し、女性では3.03（1.27–7.23）であった（交互作用項 p=0.11）。喫煙者群での糖尿病による要介護認知症オッズ比は2.10（0.55–7.93）で、非喫煙者群1.99（0.93–4.25）と同様で（交互作用項 p=0.98）あった。また、肥満者群における糖尿病による要介護認知症オッズ比は2.66（1.10–7.14）で、非肥満群1.31（0.47–3.66）と有意な差はなかった（交互作用項 p=0.30）。高血圧、高コレステロール血症にて層別した結果も同様の傾向であった（交互作用項 p=0.84、p=0.33）。

【考察】糖尿病と要介護認知症との関連が認められた。その関連は喫煙、肥満、高血圧、高コレステロール血症の有無にかかわらず同様にみられた。これらの生活習慣（病）の有無にかかわらず、糖尿病を予防することが要介護認知症発症予防のために重要である可能性がある。