

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

大規模疫学調査による、  
認知症の発症促進因子および抑制因子の検索に関する研究

研究代表者 下方 浩史

名古屋学芸大学大学院栄養科学研究科教授

研究要旨 一般住民対象集団における医学、運動、栄養、社会的背景を含む 15 年間の学際的な基幹コホートと全国の検証コホートによる網羅的な解析により、認知症及び認知機能障害の発症促進因子、抑制因子について解明・検証を行うことを目的としている。基幹コホートでは昨年終了した第 7 次調査データの整備、モノグラフの HP 掲載を行った。平成 25 年 10 月より認知症をエンドポイントとした追跡研究を開始した。認知機能障害の加齢変化解析では、知能の多側面での加齢変化、性差を解析し、認知機能の加齢変化には、教育歴の影響が大きく、認知機能のリザーブが認知症の予防に有用なことなどを明らかにした。また認知機能障害の発症促進因子・抑制因子解析では、医学、心理社会、栄養、運動などの認知機能への影響を横断的に解析し、ADL を維持すること、周囲からのサポートを受けながら、余暇や趣味を楽しむことが認知機能低下予防につながる可能性を明らかにした。また、各地域でのコホート研究・予防的介入研究、地域行政データを用いた解析で認知症介護予防に直結した因子の解析を実施した。

下方浩史：名古屋学芸大学大学院栄養科学研究科教授

安藤富士子：愛知淑徳大学健康医療科学部教授

大塚 礼：国立長寿医療研究センター NILS-LSA 活用研究室長

島田裕之：国立長寿医療研究センター自立支援システム開発室長

吉田英世：東京都健康長寿医療センター 東京都老人総合研究所研究部長

森本茂人：金沢医科大学高齢医学教授

中川正法：京都府立医科大学北部医療センター院長

## A．研究目的

無作為抽出された地域住民を対象とした大規模な疫学調査の15年間の蓄積データと今後の追跡調査データを用い、認知症及び認知機能障害の発症促進因子・抑制因子を横断的および縦断的に明らかにしていく基幹コホート研究、その結果と全国のコホートとの比較検証を行う検証コホート研究、及び予防的介入研究の対象者総計2万人を超える3つの研究を実施し、中高年期における認知症予防、認知機能の維持のための新たなストラテジーの開発を目指す。

## B．研究方法

### 基幹コホート研究

対象は国立長寿医療研究センター周辺（愛知県大府市および知多郡東浦町）の地域住民からの無作為抽出者（観察開始時年齢40～79歳）である。調査内容資料の郵送後、参加希望者に調査内容に関する説明会を開催し、文書による同意（インフォームドコンセント）の得られた者を対象としている。専用の調査センターにて1日7名、1年間で1,100～1,200人について以下の老化関連要因の検査調査を行い、2年ごとに追跡観察を行ってきた。追跡中のドロップアウトは、同じ人数の新たな補充を行い、定常状態として約2,400人のコホートとした。15年間で追跡された地域住民は総計3,983人、延べ16,338件の調査を実施している。さらに平成25年度からは追跡調査を予定している。対象の地域は都会と農村の両方の要素を持ち、また日本のほぼ中央

にあって、気候も文化も日本の平均であり、この地の無作為抽出住民のデータは日本全体の平均的データと考えられる。

追跡調査の対象者はNILS-LSAのアクティブな参加者2,584人である。認知症及び認知機能に関する調査を中心とした追跡調査の検査項目は頭部MRI、既往歴、生活習慣、認知機能検査、握力、歩行速度などとした。

第1～7次調査のデータを用いて、知能の12年間の加齢変化を検討した。知能の指標としては、ウェクスラー成人知能検査改訂版の簡易実施法（知識検査、類似検査、絵画完成検査、符号検査）を用い、線形混合モデルによる解析を行った。

また、認知症の発症促進因子および抑制因子に関しては、第7次調査（2010-2012）に参加し、MMSE（0-30点）を施行した60歳以上の男女を対象として、心理社会指標、医学的・身体的所見、栄養学的要因についての横断的な解析を行った。

### 検証コホート研究・予防的介入研究

都市近郊地域在住高齢者における認知症発症要因に関する研究の対象者は平成23年度に愛知県大府市において高齢者機能健診を受診して、認知機能と日常生活に関するアンケートに回答した65歳以上の高齢者3560名であった。軽度認知機能障害（MCI）の有無と活動との関連を多重ロジスティック回帰にて解析した。

農山村地域在住の高齢者を対象にした認知機能の縦断的变化（10年間）の検討では、特に生活機能面からの認知機能変化に関

連する要因の探索を行った。初回調査は、2001年に秋田県上小阿仁村在住の70歳以上高齢者(804名)を対象に、認知機能検査(MMSE)および老研式活動能力指標(生活機能評価)などを595名に実施した。そして、2011年に、追跡調査を個別訪問調査にて実施し、両年ともに調査を完了した者は、267名であった。

地域行政認知症データ追跡調査では平成20年度の匿名化生活機能評価基本チェックシートデータ、健康診査データを有する地域在住高齢者1,078名のうち、平成23年度末まで4年間に113名が要支援・要介護認定を受けた。このうち主治医意見書の第一病名より25名の認知症による要支援・要介護状態を特定し、この群に対する初年度の独立有意関与因子につき4年間健常例937名を対照群として、年齢、性、有意傾向( $p < 0.20$ )を示す付加的質問項目、既往疾患、合併症で補正したCox-Hazard回帰分析により検討した。

奄美大島K町と丹後半島北部のI町の50歳以上65歳未満の地域住民を対象に問診：Cornell Medical Index、認知機能評価：Raven's Matrices、Rey-Osterrieth complex figure test、Word Fluency Test、数唱、符号問題、MMSEおよびコンピュータを用いた認知機能テスト、神経内科専門医による神経診察、頭部単純CT検査または頭部MRIの各検査を行った。参加者はK町では総計167名であり、65歳以上を除く85名(男41名、女44名)について解析した。I町の参加者は75名であった。

## C. 研究結果

### 基幹コホート研究

平成9年度に開始したNILS-LSAは平成24年度、第7次調査で15年間にわたる学際的調査は終了した。平成25年度には終了した第7次調査のデータ整備を行った。調査内容及び性年齢別の平均値などはホームページに掲載し、その内容を修正・整備した。

追跡調査の準備を半年間かけて進め、平成25年10月より週3日ないし4日、1日6名で、年間1,000名の検査を実施し、平成27年度中には追跡調査対象者の検査を終了する予定である。

知能の加齢変化についての検討では、結晶性の知能は70歳頃まで維持・向上して、その後若干の低下を示す一方で、情報処理の速度は50代半ばから低下することが示された。

発症促進因子および抑制因子に関しては、まず社会心理要因として、認知症の老いについてのポジティブな評価がないこと、家族や周囲の人々からのサポートが少ないこと、友人などの数が少ないこと、社会活動への参加や家族の中での役割がないこと、生きがいを持たず、また余暇活動を行っていないことなどが認知機能低下と関連していた。一方、年収や婚姻状況、家族数、職などの基本的な生活特性との関連は弱かった。

医学的・身体的所見では脳血管障害の既往や頭部MRIの脳血管障害所見、ADLや身体活動度の低下、ニトロ製剤などの血管拡張薬や下剤の使用、視覚障害や視覚障害による社会参加への影響、難聴の存在が認知症と関連していたが、BMIや

体脂肪率、高血圧症、糖尿病、高脂血症などの生活習慣病と認知症の間には横断解析では有意な関連は認められなかった。

栄養学的要因については、緑黄色野菜、カリウム、ベータカロテン、レチノール当量、ビタミン K、ビタミン B<sub>6</sub>、水溶性食物繊維、ヘキサデカトリエン酸の摂取量が少ないことが、認知機能低スコアに対するリスクが高く、鉄摂取量が多いことが認知機能低スコアに対するリスクと負の関連性を示すことが示された。

#### 検証コホート研究・予防的介入研究

都市近郊に在住する高齢者を対象とした検討では、MCI を有する高齢者は知的な活動を実施していない者が多く存在し、特に複数の認知機能の低下を持つ者においてその傾向が高いことが明らかとなった。これらの結果から、MCI 高齢者に知的な活動を推奨する必要があると考えられた。

農山村地域在住の高齢者を対象にした認知機能の縦断的变化(10年間)の検討では、認知機能が10年経過後も正常であった群に比べて、正常から低下となるリスク(オッズ比)は、女性の場合は、本や雑誌を読む(いいえ v.s. はい)が、2.04(0.92~4.53)と有意に高い傾向を示した( $p < 0.1$ )。高齢女性においては、認知機能維持のためには、高齢期(前期)においても、余暇活動として知的活動性(特に、本や雑誌を読むこと)が重要であると考えられた。

地域行政認知症データ追跡調査では、生活機能評価基本チェックシート25項目を用いた場合、将来の認知症による要支援・要介護認定に対する独立有意関与

因子は高齢、「電話番号を調べて電話をかけられない」、「半年前に比べて固い物が食べにくくなった」の各項目であった。一方、基本チェックシート7カテゴリーを用いた場合の独立有意関与因子は、高齢、および「うつ(>2/5)」カテゴリーであった。これらの要因への早期からの介入が認知症による要支援・要介護認定に対する介護予防に繋がると期待された。

離島及び過疎地での調査では MMSE のみによる認知機能の判定で MMSE23 点以下は3名(男2:女1)であった。設定した暫定的認知機能判断基準では、低下3名(男2:女1)、軽度低下11名(男5:女6)、正常33名(男13:女20)、保留38名(男20:女18)となった。85名の頭部CT所見には明かな脳萎縮を認めなかった。1~3年間隔で2回以上この健診を受けた21名中MMSEが4点低下したのは1名(女性)のみであった。暫定基準では1名が軽度低下から低下に悪化し、1名は低下から判定保留に変化していた。

#### D. 考察

中年から高年期にかけての知的能力の維持は高齢者の社会参画を促し、日本の高齢社会を豊かなものにするためには不可欠な要素である。進行してしまった認知症では治療を通して知的機能を復活させることはほぼ不可能である。老化に伴う認知機能障害、認知症に対しては何よりも予防が重要であり、そのためにはハイリスクの集団の早期発見方法の確立と、有効な介入方法の探索が不可欠である。日本人には血管性の認知症が諸外国に比

べて多いといわれ、その予防には要因となる生活習慣をいつまでにどのくらい改善しなくてはならないか明らかにする必要があります。またアルツハイマー病はその成因がいまだ十分には解明されていないが、発症に食生活や身体活動等が影響しているとの報告もある。最近では、アルツハイマー病は生活習慣病のひとつとして捉えられる場合もあり、生活習慣改善による予防の可能性が考えられる。

基幹研究である「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究（NILS-LSA）」では調査開始当初より、多数の心理学者や臨床心理士による知能、情動、パーソナリティ、自律・依存、ストレス、ライフイベントなど多彩な心理調査を行っている。きわめて多数の心理学的背景因子が詳細に検討されていると同時に、頭部 MRI や頸動脈内中膜肥厚、腹部 CT、DXA による全身スキャン、視聴覚機能などを含む数多くの医学検査、薬物服用歴や既往歴の調査、計量記録や写真撮影を併用した詳細な栄養調査、一週間のモーションカウンタ装着による運動量評価、生活習慣調査などを行っており、医学、栄養、心理、運動、身体組成のどの分野においても、その内容および規模ともに世界に誇ることのできるデータが 15 年間にわたって蓄積されている。さらに本研究期間中には頭部 MRI による脳の変化や認知機能の変化の判定を行う追跡調査も予定している。一般住民に関して認知症及び認知機能障害とその要因に関連したこれほど大量の縦断的データ蓄積は世界的にもほとんどないと思われる。

さらに、他のコホートでの発症促進因子、抑制因子との比較、予防介入等による検証を行うことが可能であり、精度の高い研究の実施が可能である。日本人の認知症・認知機能障害予防に関して総合的かつ先進的な成果が期待できる。

## E . 結論

基幹コホートでは昨年終了した第 7 次調査データの整備、モノグラフの HP 掲載を行った。平成 25 年 10 月より認知症をエンドポイントとした追跡研究を開始した。認知機能障害の加齢変化解析では、知能の多側面での加齢変化、性差を解析し、認知機能の加齢変化には、教育歴の影響が大きく、認知機能のリザーブが認知症の予防に有用なことなどを明らかにした。また認知機能障害の発症促進因子・抑制因子解析では、医学、心理社会、栄養、運動などの認知機能への影響を横断的に解析し、ADL を維持すること、周囲からのサポートを受けながら、余暇や趣味を楽しむことが認知機能低下予防につながる可能性を明らかにした。また、各地域でのコホート研究・予防的介入研究、地域行政データを用いた解析で認知症介護予防に直結した因子の解析を実施した。

## F . 研究発表

各分担研究報告書に記載した。

## G . 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

### 1 . 特許取得

なし

2．実用新案登録

なし

3．その他

なし