

れた。また高齢者の中でも前期高齢群と後期高齢群に特有な危険因子が確認され、年代を考慮したスクリーニングが必要であることが示唆された。

APOE 遺伝子  $\epsilon 4$  に関しては従来からアルツハイマー病との関連は報告されているが、今回の検討で、特に高齢期における知識力や情報処理速度の低下に影響を及ぼす可能性が示された。

栄養学的要因については、分担研究者である大塚氏が脂肪酸等について別途報告しているが、アミノ酸であるプロリンについても、知能の保持・増進に影響する可能性が明らかになった。本研究結果では動物性プロリンと植物性プロリンとで知識得点に与える影響が異なっており、体内での利用効率や動態が異なることが示唆された。動物性タンパク質は虚弱高齢者で不足しがちであることから、今後はさらに低栄養者、プロリン低摂取者に焦点をあてた研究も進める必要がある。

また、高齢者でバランスを崩しがちなミネラル摂取と認知機能との関係についても検討した結果、亜鉛について高齢女性で知能低下との有意な関連が認められた。亜鉛の欠乏は皮膚疾患や味覚障害、小児の成長障害などに関与しており、神経系との関わりが関与している可能性が考えられる。また亜鉛は Zn-SOD として、体内の酸化・抗酸化に関与し、神経系を含めた組織の老化に深く関わっていると考えられる。その一方で、糖尿病、腎不全、肝不全、利尿剤の使用、消化管の吸収不良などでも亜鉛は欠乏することから、これらの疾患・病態と認知機能障害との関連を表している可能性も否定しきれな

いため、今後のさらなる検討が必要であろう。

知能の加齢変化や認知機能障害は、多くの加齢関連要因によって促進される「結果」であると同時に、高齢者の ADL や QOL、さらには疾病発症や死亡に対する「原因」ともなりうる。

これまでも MMSE 等により測定される基本的な認知機能の低水準が死亡を予測することが報告されてきた。今回の結果は、知識の豊富さや情報処理の能力といった高次の知的な能力もまた、個人の寿命に影響を及ぼす可能性を示唆している。今後、さらにヘルスリテラシーとの関連や、知能の終末低下等を検討することにより、そのメカニズムを明らかにする必要があると考えられる。

この報告書に記載した以外にも本年度、NILS-LSA からは認知症、知能低下の危険因子の縦断研究結果として、脂肪酸摂取、難聴との関連などが報告されている。

知能、知性は人間において最も高度なシステムの一つであり、人体の内部要因だけでなく、栄養摂取・教育・情報など人体と外部との関わり、さらには社会・環境要因のすべてが関わるといっても過言ではない。

NILS-LSA では、その学際的に豊富なデータを生かし、中高年者の知能・認知機能に関わる要因について、今後、さらなる研究を進め、要因間の相互作用についても解明していく所存である。

## E. 結論

地域からの性・年代層化無作為抽出による中高年コホートである「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)」を用いて知能・認知機能障害発症の危険因子に関して多方面から縦断的に検討した。

MRI での大脳白質病変、耐糖能障害、APOE 遺伝子多型、動物性プロリン摂取量低値、血清亜鉛低値が約 10 年後の認知症の発症や知能の加齢変化の促進に関連することが明らかになった。

また、知識の豊富さや情報処理の能力といった高次の知的な能力が個人の寿命に影響を及ぼす可能性を示唆された。

(参考文献・発表)

1) Folstein MF, Folstein SE, McHuge PR: 'Mini-Mental State': A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*. 12:189-198, 1975.

2) 橋本竜作、森悦朗: Mini-Mental State Examination(MMSE). *日本臨床* (69) 増刊号 8. *認知症学* (上). pp398-402、日本臨床社、東京、2011.

3) 西田裕紀子: MMSE. *高齢者検査基準値ガイド*. 下方浩史編、pp366-368、中央法規出版株式会社、東京、2011.

4) Shimokata H, Ando F, Niino N: A new comprehensive study on aging the National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). *J Epidemiol*. 10: S1-9, 2000.

5) O' Bryant SE, Humphreys JD, Smith GE, Ivnik RJ, Graff-Radford NR, Petersen RC, Lucas JA: Detecting dementia with

the mini-mental state examination in highly educated individuals. *Arch Neurol*. 65(7): 963-7, 2008.

6) 品川不二郎、小林重雄、藤田和弘、前川久男: *日本語版 WAIS-R 成人知能検査法*. 日本文化科学社、東京、1996.

7) 安藤富士子、西田裕紀子、丹下智香子、大塚礼、下方浩史: 地域在住高齢者における認知症発症予測のための健診項目の検討. 第 56 回日本老年医学会学術集会、福岡、2014 年 6 月 12 日.

8) Ando F, Nishita Y, Tange C, Otsuka R, Shimokata H: Asymptomatic Cerebral White Matter Lesions Predict Future Cognitive Decline in Japanese Elderly. The 20th International Epidemiology Association World Congress of Epidemiology, Anchorage, Aug 19, 2014.

9) 西田裕紀子、丹下智香子、富田真紀子、大塚礼、安藤富士子、下方浩史: APOE 遺伝子型が知能の加齢変化に及ぼす影響. 日本心理学会第 78 回大会、京都市、2014 年 9 月 10 日.

10) 加藤友紀、大塚礼、西田裕紀子、丹下智香子、今井具子、安藤富士子、下方浩史: 地域在住中高年者のプロリン摂取量が知能に及ぼす影響に関する縦断的研究. *日本未病システム学会雑誌*. 20(1): 99-104, 2014.

11) 加藤友紀、大塚礼、今井具子、安藤富士子、下方浩史: 地域在住中高年者のアミノ酸摂取量—食品アミノ酸成分表の新規構築による推定—. *栄養学雑誌*, 71: 299-310, 2013.

12) Nakamoto M, Otsuka R, Kato Y, Nishita Y, Tange C, Tomida M, Ando F,

Shimokata H: Higher serum zinc level decreased the risk of cognitive decline in elderly Japanese women. The 12th Asian Congress of Nutrition/The 69th Annual Meeting of Japan Society of Nutrition and Food Science. May 14-18, 2015.

13) 西田裕紀子、丹下智香子、富田真紀子、大塚礼、安藤富士子、下方浩史：高齢者の知能の低さはその後の死亡を予測するか—12年の追跡データから—。日本老年社会科学会第56回大会、下呂、2014年6月8日。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) 西田裕紀子、丹下智香子、富田真紀子、安藤富士子、下方浩史：高齢者における知能と抑うつとの相互関係：交差遅延効果モデルによる検討。発達心理学研究 25(1)；76-86, 2014.

2) Otsuka R, Tange C, Nishita Y, Kato Y, Imai T, Ando F, Shimokata H: Serum docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid and risk of cognitive decline over 10 years among elderly Japanese. *Eur J Clin Nutr* 68: 503-509, 2014.

3) 大塚礼、加藤友紀、西田裕紀子、丹下智香子、今井具子、安藤富士子、下方浩史：地域在住高齢者における短鎖および中鎖脂肪酸摂取が8年間の認知機能得点低下に及ぼす影響。日本栄養・食糧学会誌 (印刷中)。

4) 安藤富士子、西田裕紀子、下方浩史：喫煙が知能・認知機能に及ぼす影響と抗酸化食品の可能性。 *Geriatric Medicine* 52(7)；793-796, 2014.

5) 杉浦彩子、内田育恵、中島務、下方浩史：難聴と認知症。 *Geriatric Medicine* 52(7)；781-784, 2014.

6) 下方浩史、安藤富士子、大塚礼：国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断研究(NILS-LSA)。医学のあゆみ(印刷中)。

### 2. 学会発表

1) 安藤富士子、西田裕紀子、丹下智香子、大塚礼、下方浩史：地域在住高齢者における認知症発症予測のための健診項目の検討。第56回日本老年医学会学術集会、福岡、2014年6月12日。

2) 大塚礼、加藤友紀、西田裕紀子、丹下智香子、安藤富士子、下方浩史：地域在住高齢男女における食品摂取と10年後の認知機能との関連。第56回日本老年医学会学術集会、福岡、2014年6月12日。

3) 内田育恵、杉浦彩子、西田裕紀子、丹下智香子、中島務、大塚礼、安藤富士子、下方浩史：12年間の縦断データ解析による高齢期難聴の知的機能への影響。第56回日本老年医学会学術集会、福岡、2014年6月14日。

4) Ando F, Nishita Y, Tange C, Otsuka R, Shimokata H: Asymptomatic Cerebral White Matter Lesions Predict Future Cognitive Decline in Japanese Elderly. The 20th International Epidemiology Association World Congress of Epidemiology, Anchorage, Aug 19, 2014.

5) 西田裕紀子、丹下智香子、富田真紀子、大塚礼、安藤富士子、下方浩史：APOE 遺伝子型が知能の加齢変化に及ぼす影響。

日本心理学会第 78 回大会、京都市、2014 年 9 月 10 日。

6) 大塚礼、今井具子、安藤富士子、下方浩史：地域在住高齢者における牛乳摂取と 13 年間の脳萎縮進行の有無に関する検討。

第 73 回日本公衆衛生学会総会、宇都宮、2014 年 11 月 7 日。

#### H. 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

分担研究報告書

60 歳以上男女での食品群および鎖長別脂肪酸摂取量と認知機能得点低下に関する検討

分担研究者 大塚礼（国立長寿医療研究センター・NILS-LSA 活用研究室 研究員）

共同研究者 加藤友紀、西田裕紀子、丹下智香子

（国立長寿医療研究センター・NILS-LSA 活用研究室 研究員）

**研究要旨** 無作為抽出された 60 歳以上の地域住民において、認知機能低下に関連する食生活要因および、鎖長別の脂肪酸摂取量と認知機能得点低下リスクの関連を縦断的に検討したところ、高年女性において、穀類摂取量は認知機能得点低下リスクを上昇させる可能性と、乳類摂取量はリスクを抑制しうる可能性が示唆された。また高年男女において、短鎖および中鎖脂肪酸摂取は、認知機能得点低下リスクを抑制しうる可能性が示唆された。

### A. 研究目的

本分担研究は、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データを用い、栄養疫学的検討から認知機能障害の発症促進因子・抑制因子を明らかにするものである。今年度は、地域在住中高年者（60 歳以上）において食品群別摂取量と認知機能得点（Mini-Mental State Examination：MMSE）低下リスクの関連を明らかにすることと、栄養素等摂取量の中でも特に認知機能に影響を与える可能性が考えられる脂肪酸摂取に注目し、鎖長別の脂肪酸摂取量と認知機能得点低下リスクの関連を明らかにすることを目的とした。

### B. 研究方法

対象者は「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）」の第 2 次調査と、第 3 次から第 7 次調査に 1 回以上参加し、第 2 次調査で Mini-Mental State Examination（MMSE：0-30 点）が 28 点以上の男性 298 人、女性 272 人（60 歳以上）の計 570 人である。

食事調査は第 2 次調査参加日に栄養素等摂取量を把握するための 3 日間の食事秤量記録調査法（3DR）の説明を行った。その際、使い捨てインスタントカメラとはかり、記録用紙を配布し、記録方法の説明を行い、調査参加日以降 1 ヶ月以内の特別食（行事食）を含まない休日 1 日と連続する平日 2 日、計 3 日間の食事秤量記録調査および記録用紙の返却を指示した。返却された記録用紙と写真をもとに、専属の管理栄養士が全食品のコーディング作業を行った後、食品群別摂取量、脂肪酸やアルコール摂取量を含む栄養素等摂取量を日本食品標準成分

表 2010 に基づき算出し、3 日間の平均値を個人の摂取量とした。

認知機能障害スクリーニング検査として第 2 次調査から第 7 次調査において MMSE を、臨床心理士など心理学専攻専門調査員の面接にて施行した。MMSE は 30 点満点であり、一般的には 23 点以下を「認知機能障害の可能性あり」とする基準が用いられている (Folstein et al. J Psychiatr Res 1975)。しかし、本研究集団では MMSE のカットオフ値を 23 点とした場合、それに該当する者が少数であるため、本解析では、先行研究を参照し (O' bryant et al. Arch Neurol 2008)、MMSE のカットオフ値 27 点を用い、27 点以下を「認知機能が低下した可能性あり」とみなした。すなわち、第 2 次調査において MMSE が 28 点以上であった者が、追跡調査 (第 3 次から第 7 次調査) において 27 点以下となった場合を「認知機能低下」群、それ以外を「維持」群、とした。

第 2 次調査時の食品群別摂取量 1 標準偏差 (1SD) の上昇に伴う MMSE27 点以下になるリスクは、男女別に一般化推定方程式 (GEE: generalized estimating equation) を用いて検討した。調整要因として Model 1 では、第 2 次調査時の年齢、第 2 次調査からの追跡期間を、Model 2 では Model 1 で投入した項目に加え、第 2 次調査の MMSE 得点を、Model 3 では Model 2 で投入した項目に加え、教育歴、BMI、世帯年収、喫煙習慣、病歴 (心臓病、高血圧、脂質代謝異常、糖尿病)、独立変数がエネルギー摂取量以外の項目についてはエネルギー摂取量を投入した。

次いで、一般化推定方程式 (GEE) を用い、

どの程度の脂肪酸摂取量が認知機能低下と関連するかを明らかにするために、脂肪酸摂取量が 1 標準偏差 (1SD) 上昇することに伴う MMSE27 点以下になるリスクを算出した。本解析は男女一緒に行い、調整要因として、性、第 2 次調査時の年齢、追跡期間、第 2 次調査の MMSE 得点、教育歴、BMI、家族全体の年収、喫煙習慣、アルコール摂取量、総身体活動量、病歴、独立変数がエネルギー摂取量以外の項目についてはエネルギー摂取量を投入した。

## C. 研究結果

第 3 次から第 7 次調査で MMSE 得点が 27 点以下に分類されたケースは男性の 31.3% (のべ解析対象者数 1,137 人中 356 人)、女性の 27.8% (1,065 人中 296 人) であった。平均追跡期間は男性 8.0 年、女性 8.2 年であり、平均追跡調査参加回数は男性 3.8 回、女性 3.9 回であった。

表 1 に男性の食品群別摂取量 1 SD 上昇に伴う MMSE 得点 27 点以下になるリスクを示した。男性では、多変量調整後 (Model 3)、いずれの食品も、MMSE 得点低下リスクと有意な関連を示さなかった。

表 2 に女性の食品群別摂取量 1 SD 上昇に伴う MMSE 得点 27 点以下になるリスクを示した。女性では、穀類摂取量 (108 g/日) が 1SD 上昇に伴い MMSE 得点 27 点以下になるリスクが 1.43 (95% CI, 1.15-1.77;  $p=0.001$ ) であった。一方、乳類摂取量が 1SD (128 g/日) 上昇に伴い MMSE 得点 27 点以下になるリスクは 0.80 (95% CI, 0.65-0.98;  $p=0.034$ ) であった。

短鎖、中鎖、長鎖脂肪酸摂取量 1 SD 上昇に伴う、追跡調査における MMSE 得点 27 点

以下になるリスクの検討では、多変量調整後、脂質摂取量 1 SD 上昇に伴い、オッズ比は 0.816 (95%CI : 0.686-0.971) と有意に低値を示した。短鎖、中鎖、長鎖脂肪酸摂取量では、短鎖または中鎖摂取量 1 SD 上昇に伴い、オッズ比は 0.855 (95% CI : 0.747-0.978) または 0.840 (95% CI : 0.740-0.953) と有意に低値を示した。短鎖脂肪酸の中では、酪酸およびヘキサ酸摂取量が、中鎖脂肪酸はオクタン酸、デカン酸ともに、それら摂取量が 1 SD 上昇するに伴い、MMSE 得点 27 点以下になるリスクが 14-15%低下した。長鎖脂肪酸ではオッズ比は 0.891 (95% CI : 0.761-1.044) であり有意な関連性を認めなかった。

#### D. 考察

高年女性では、穀類、乳類摂取が多いことが、その後の認知機能低下リスクと有意な関連を示した。どの食品群が最も認知機能低下リスクと関連しているかを検討するために、他の食品群摂取量を調整すると、穀類摂取量（割合）が多いほど、認知機能低下リスクが上昇した（結果は示していない）。このため、穀類の種類（米、うどん・冷や麦、そば、パスタ、中華麺など）と認知機能低下リスクとの関連を検討したところ、うどんや冷や麦など小麦粉をベースとした麺類摂取が認知機能低下リスクと関連を示した。このことは、うどんや冷や麦が認知機能低下のリスクファクターということよりも、恐らく、うどんや冷や麦など単品で摂取することが多い穀類摂取（＝副菜を伴わない食事）が認知機能低下の危険因子であることを示唆する結果と考える。

食品群別摂取量と認知機能低下リスクに

関しては、韓国高齢者において白米を中心とする食事パターンが認知機能障害と関連ありとする報告や、日本人高齢者においても米類が少なく、乳類、豆類、野菜類、海藻類を多く含む食事パターンが認知症発症リスクと負の関連を示しており、過多の穀類摂取、本研究集団では麺類が認知機能障害発症リスクを高める可能性が示唆された。

乳類に多く含まれるカルシウムやビタミン B 群が認知機能低下抑制効果を有する可能性が報告されているが、本研究では乳類摂取量だけでなく、乳類に特異的に含まれる短鎖脂肪酸や、豊富に含まれる中鎖脂肪酸が認知機能低下抑制効果を示した。

国内外問わず短鎖脂肪酸摂取が認知機能といかなる関連を有しているかを報告した疫学研究は我々の知る限り無く、先行疫学研究との比較はできなかった。In vivo あるいは in vitro 研究では、短鎖脂肪酸は経口摂取以外にも脊椎動物では細菌生態系により消化器官内で生産され、腸上皮細胞の重要なエネルギー源となるばかりでなく、最近では交感神経系を介してエネルギー恒常性の維持に関わる可能性や、酪酸が制御性 T 細胞の分化誘導活性を持ち免疫機能を高める可能性など、免疫系、中枢神経系においても重要な働きをもつ可能性が報告されつつある。本研究では生体内メカニズムを明らかにすることはできないが、乳糖不耐症でない成人男女において非加熱ヨーグルト摂取が血漿中の短鎖脂肪酸濃度を上昇させたことや (Rizkalla et al. Am J Clin Nutr 2000)、健康な若年男性においてオクタン酸およびデカン酸を含む中鎖脂肪酸摂取は血漿中のデカン酸濃度を上昇させたことが報告されている (Tholstrup et al. Am J

Clin Nutr 2004)。それ故、これら短鎖および中鎖脂肪酸摂取が血中濃度を上昇させる可能性と、生体内に取り込まれた短鎖・中鎖脂肪酸、および消化器官内で細菌生体系により生産された短鎖脂肪酸が消化管上皮細胞の働きにより、生体内免疫機能あるいは交感神経系を介して認知機能に好ましい影響を与えた可能性、あるいはこれら脂肪酸が生体内でエネルギーとして利用しやすく通常摂食下においても脳内神経細胞の機能維持に好ましい影響を与えた可能性が考えられた。

本研究で付記すべき限界点として、ベースライン調査で実施した3日間の食事秤量記録調査から得られた栄養摂取量のみで、個人の栄養素等摂取量を評価している点が挙げられる。栄養素等摂取量は加齢に伴い様々な因子により変化しうるため(Wakimoto et al. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001; Zhu et al. J Nutr Health Aging 2010)、追跡期間中の食事内容を反映できていない。他の地域在住高年者でも同様の結果が認められるか、再現性についての検証が必要と考えられる。

## E. 結論

高年女性において、穀類摂取量は認知機能得点低下リスクを上昇させる可能性と、乳類摂取量はリスクを抑制しうる可能性が示唆された。また高年男女において、短鎖および中鎖脂肪酸摂取は、認知機能得点低

下リスクを抑制しうる可能性が示唆された。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

・Otsuka R, Kato Y, Nishita Y, Tange C, Nakamoto M, Tomida M, Imai T, Ando F, Shimokata H. Cereal intake increases and dairy products decrease risk of cognitive decline among elderly female Japanese. J Prev Alz Dis 2014;1(3):160-7.

・大塚礼, 加藤友紀, 西田裕紀子, 丹下智香子, 今井具子, 安藤富士子, 下方浩史. 地域在住高齢者における短鎖および中鎖脂肪酸摂取が8年間の認知機能得点低下に及ぼす影響. 日本栄養・食糧学会誌 (印刷中)

### 2. 学会発表

・大塚礼, 今井具子, 安藤富士子, 下方浩史. 地域在住高齢者における牛乳摂取と13年間の脳萎縮進行の有無に関する検討. 第73回日本公衆衛生学会総会, 11月7日, 宇都宮, 2014.

・大塚礼, 加藤友紀, 西田裕紀子, 丹下智香子, 安藤富士子, 下方浩史. 地域在住高齢男女における食品摂取と10年後の認知機能との関連. 第56回日本老年医学会学術集会, 6月12日, 福岡, 2014.

## G. 知的財産権の出願・登録情報

特になし



表 1. 男性の食品群別摂取量 1 SD 上昇に伴う MMSE 得点 27 点以下になるリスク

|          |                        |         | 男性 (total n=1,137) |                    |                 |         |
|----------|------------------------|---------|--------------------|--------------------|-----------------|---------|
|          |                        |         | 1 SD               | Odds ratio (95%CI) |                 | p value |
| エネルギー摂取量 | 1 SD kcal/day increase | Model 1 | 374                | 1.05               | ( 0.87 - 1.25 ) | 0.623   |
|          |                        | Model 2 |                    | 1.04               | ( 0.86 - 1.25 ) | 0.692   |
|          |                        | Model 3 |                    | 1.09               | ( 0.90 - 1.31 ) | 0.378   |
| 穀類       | 1 SD g/day increase    | Model 1 | 146                | 1.18               | ( 1.00 - 1.40 ) | 0.056   |
|          |                        | Model 2 |                    | 1.20               | ( 1.02 - 1.42 ) | 0.032   |
|          |                        | Model 3 |                    | 1.18               | ( 0.97 - 1.43 ) | 0.103   |
| いも類      | 1 SD g/day increase    | Model 1 | 42                 | 0.97               | ( 0.82 - 1.15 ) | 0.747   |
|          |                        | Model 2 |                    | 0.95               | ( 0.81 - 1.11 ) | 0.528   |
|          |                        | Model 3 |                    | 0.97               | ( 0.83 - 1.13 ) | 0.707   |
| 豆類       | 1 SD g/day increase    | Model 1 | 55                 | 0.93               | ( 0.78 - 1.11 ) | 0.429   |
|          |                        | Model 2 |                    | 0.93               | ( 0.78 - 1.11 ) | 0.417   |
|          |                        | Model 3 |                    | 0.96               | ( 0.79 - 1.15 ) | 0.649   |
| 緑黄色野菜    | 1 SD g/day increase    | Model 1 | 74                 | 0.83               | ( 0.69 - 0.99 ) | 0.041   |
|          |                        | Model 2 |                    | 0.84               | ( 0.69 - 1.03 ) | 0.087   |
|          |                        | Model 3 |                    | 0.86               | ( 0.71 - 1.05 ) | 0.144   |
| 緑黄色以外の野菜 | 1 SD g/day increase    | Model 1 | 88                 | 0.92               | ( 0.78 - 1.09 ) | 0.347   |
|          |                        | Model 2 |                    | 0.90               | ( 0.77 - 1.06 ) | 0.202   |
|          |                        | Model 3 |                    | 0.91               | ( 0.77 - 1.07 ) | 0.247   |
| 果物       | 1 SD g/day increase    | Model 1 | 143                | 0.96               | ( 0.82 - 1.13 ) | 0.634   |
|          |                        | Model 2 |                    | 0.92               | ( 0.79 - 1.07 ) | 0.271   |
|          |                        | Model 3 |                    | 0.92               | ( 0.78 - 1.07 ) | 0.265   |
| 魚介類      | 1 SD g/day increase    | Model 1 | 56                 | 0.98               | ( 0.82 - 1.17 ) | 0.824   |
|          |                        | Model 2 |                    | 1.02               | ( 0.86 - 1.21 ) | 0.795   |
|          |                        | Model 3 |                    | 1.00               | ( 0.85 - 1.19 ) | 0.956   |
| 肉類       | 1 SD g/day increase    | Model 1 | 36                 | 0.95               | ( 0.80 - 1.13 ) | 0.576   |
|          |                        | Model 2 |                    | 0.99               | ( 0.83 - 1.18 ) | 0.908   |
|          |                        | Model 3 |                    | 1.01               | ( 0.84 - 1.21 ) | 0.931   |
| 卵類       | 1 SD g/day increase    | Model 1 | 27                 | 0.93               | ( 0.78 - 1.10 ) | 0.395   |
|          |                        | Model 2 |                    | 0.89               | ( 0.75 - 1.04 ) | 0.137   |
|          |                        | Model 3 |                    | 0.88               | ( 0.75 - 1.05 ) | 0.151   |
| 乳類       | 1 SD g/day increase    | Model 1 | 134                | 0.99               | ( 0.85 - 1.17 ) | 0.939   |
|          |                        | Model 2 |                    | 0.95               | ( 0.81 - 1.11 ) | 0.516   |
|          |                        | Model 3 |                    | 0.95               | ( 0.81 - 1.11 ) | 0.533   |
| 菓子類      | 1 SD g/day increase    | Model 1 | 37                 | 0.96               | ( 0.81 - 1.13 ) | 0.622   |
|          |                        | Model 2 |                    | 0.94               | ( 0.79 - 1.10 ) | 0.428   |
|          |                        | Model 3 |                    | 0.93               | ( 0.79 - 1.10 ) | 0.412   |

Model 1の調整要因: 年齢(歳)、追跡期間 (year).

Model 2の調整要因: Model 1 + 第2次調査のMMSE得点

Model 3の調整要因: Model 2 + 教育歴 (9年以下,10-12年,13年以上), body mass index (kg/m<sup>2</sup>), 世帯年収 (1-11 score), 喫煙 (yes or no), 既往歴 (心臓病、高血圧、脂質代謝異常、糖尿病), エネルギー摂取量 (kcal/日: 独立変数がエネルギー摂取量以外の項目).

表 2. 女性の食品群別摂取量 1 SD 上昇に伴う MMSE 得点 27 点以下になるリスク

|          |                        |         | 女性 (total n=1,065) |                      |         |  |
|----------|------------------------|---------|--------------------|----------------------|---------|--|
|          |                        |         | 1 SD               | Odds ratio (95%CI)   | p value |  |
| エネルギー摂取量 | 1 SD kcal/day increase | Model 1 | 326                | 0.94 ( 0.76 - 1.17 ) | 0.603   |  |
|          |                        | Model 2 |                    | 0.89 ( 0.71 - 1.11 ) | 0.312   |  |
|          |                        | Model 3 |                    | 0.90 ( 0.72 - 1.12 ) | 0.343   |  |
| 穀類       | 1 SD g/day increase    | Model 1 | 108                | 1.38 ( 1.13 - 1.68 ) | 0.002   |  |
|          |                        | Model 2 |                    | 1.29 ( 1.05 - 1.57 ) | 0.013   |  |
|          |                        | Model 3 |                    | 1.43 ( 1.15 - 1.77 ) | 0.001   |  |
| いも類      | 1 SD g/day increase    | Model 1 | 37                 | 1.06 ( 0.86 - 1.30 ) | 0.611   |  |
|          |                        | Model 2 |                    | 1.09 ( 0.89 - 1.34 ) | 0.389   |  |
|          |                        | Model 3 |                    | 1.11 ( 0.88 - 1.40 ) | 0.365   |  |
| 豆類       | 1 SD g/day increase    | Model 1 | 47                 | 0.80 ( 0.65 - 0.98 ) | 0.035   |  |
|          |                        | Model 2 |                    | 0.82 ( 0.67 - 1.00 ) | 0.053   |  |
|          |                        | Model 3 |                    | 0.84 ( 0.68 - 1.03 ) | 0.094   |  |
| 緑黄色野菜    | 1 SD g/day increase    | Model 1 | 72                 | 0.95 ( 0.76 - 1.18 ) | 0.626   |  |
|          |                        | Model 2 |                    | 1.00 ( 0.80 - 1.25 ) | 0.993   |  |
|          |                        | Model 3 |                    | 1.07 ( 0.84 - 1.37 ) | 0.563   |  |
| 緑黄色以外の野菜 | 1 SD g/day increase    | Model 1 | 78                 | 0.86 ( 0.70 - 1.06 ) | 0.152   |  |
|          |                        | Model 2 |                    | 0.83 ( 0.67 - 1.02 ) | 0.075   |  |
|          |                        | Model 3 |                    | 0.87 ( 0.70 - 1.08 ) | 0.206   |  |
| 果物       | 1 SD g/day increase    | Model 1 | 127                | 0.98 ( 0.79 - 1.22 ) | 0.866   |  |
|          |                        | Model 2 |                    | 1.06 ( 0.85 - 1.32 ) | 0.623   |  |
|          |                        | Model 3 |                    | 1.15 ( 0.90 - 1.46 ) | 0.266   |  |
| 魚介類      | 1 SD g/day increase    | Model 1 | 44                 | 1.06 ( 0.86 - 1.30 ) | 0.605   |  |
|          |                        | Model 2 |                    | 1.09 ( 0.89 - 1.33 ) | 0.400   |  |
|          |                        | Model 3 |                    | 1.18 ( 0.94 - 1.47 ) | 0.149   |  |
| 肉類       | 1 SD g/day increase    | Model 1 | 29                 | 0.88 ( 0.70 - 1.09 ) | 0.244   |  |
|          |                        | Model 2 |                    | 0.83 ( 0.65 - 1.04 ) | 0.109   |  |
|          |                        | Model 3 |                    | 0.83 ( 0.66 - 1.06 ) | 0.138   |  |
| 卵類       | 1 SD g/day increase    | Model 1 | 24                 | 1.16 ( 0.93 - 1.45 ) | 0.194   |  |
|          |                        | Model 2 |                    | 1.13 ( 0.89 - 1.42 ) | 0.313   |  |
|          |                        | Model 3 |                    | 1.16 ( 0.93 - 1.46 ) | 0.195   |  |
| 乳類       | 1 SD g/day increase    | Model 1 | 128                | 0.78 ( 0.65 - 0.92 ) | 0.004   |  |
|          |                        | Model 2 |                    | 0.77 ( 0.63 - 0.93 ) | 0.007   |  |
|          |                        | Model 3 |                    | 0.80 ( 0.65 - 0.98 ) | 0.034   |  |
| 菓子類      | 1 SD g/day increase    | Model 1 | 39                 | 1.00 ( 0.82 - 1.22 ) | 0.982   |  |
|          |                        | Model 2 |                    | 0.96 ( 0.79 - 1.17 ) | 0.694   |  |
|          |                        | Model 3 |                    | 1.01 ( 0.81 - 1.26 ) | 0.934   |  |

Model 1の調整要因: 年齢(歳)、追跡期間(year).

Model 2の調整要因: Model 1 + 第2次調査のMMSE得点

Model 3の調整要因: Model 2 + 教育歴(9年以下,10-12年,13年以上), body mass index(kg/m<sup>2</sup>), 世帯年収(1-11 score), 喫煙(yes or no), 既往歴(心臓病、高血圧、脂質代謝異常、糖尿病), エネルギー摂取量(kcal/日: 独立変数がエネルギー摂取量以外の項目).

分担研究年度終了報告書

検証コホート研究：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

研究分担者 島田 裕之

国立長寿医療研究センター生活機能賦活研究部 部長

研究要旨

本研究は、都市近郊に在住する高齢者を対象とし、認知機能の低下が将来の要介護状態に及ぼす影響を検討することを目的とした。65歳以上の高齢者 4393 名（平均年齢 71.8±5.4 歳、男性 2135 名、女性 2258 名）であった。認知機能の程度により対象者を 6 群に分割して新規要介護認定をアウトカムとして、認知機能と要介護認定との関係を検討した。平均追跡期間は 29.4 か月であり、その間に 213 名（4.8%）が要介護認定を受けた。MCI の multiple domain において要介護認定のリスクが大きく（ハザード比（95%信頼区間）：2.7（1.7-4.2））、MCI の multiple domain に全般的認知機能低下（mini-mental state examination が 23 以下）を複合して有している対象者で、よりたかいリスクが観察された（ハザード比（95%信頼区間）：4.7（3.1-7.1））。これらの対象者は、近い将来において機能低下を起こす可能性が高く、地域での予防的な介入の必要性が示唆された。

A. 研究目的

認知症に対する予防ならびに治療方法の確立は、我が国の医療・福祉情勢を勘案すると最重要課題の一つといえる。薬物療法を含めた認知症の治療法が確立していないため、認知症予防を目的とした予防的介入には大きな期待が寄せられている。認知症の臨床的前駆症状が表出し始める軽度認知機能障害（mild cognitive impairment: MCI）高齢者は、認知症へ移行するリスクが高い反面、認知機能が正

常に戻る可逆性を持ちあわしているため、予防的アプローチを行う対象層として着目されている。我々は MCI を操作的に定義するため、Alzheimer's Disease NeuroImaging Initiative (J-ADNI) の基準に準拠して、全般的認知機能検査である mini-mental state examination (MMSE) が 24 点以上であることを条件とした。そのため、MCI 高齢者を対象として解析を実施するとき、MMSE が 23 点以下の高齢者を除外して分析を実施してきた。し

かし、地域全体において MMSE が 23 点以下の高齢者は多数存在し、これら的高齢者がどのような転機を迎えるかを明確にする必要があると考えられた。

そこで本研究では、対象者を認知機能検査の結果から 1) 正常、2) MCI ではないが MMSE が 23 点以下、3) MCI single domein であり MMSE は 24 点以上、4) MCI single domein であり MMSE は 23 点以下、5) MCI multiple domein であり MMSE は 24 点以上、6) MCI multiple domein であり MMSE は 23 点以下の 6 群に対象者を分類して、新規要介護認定に対する危険度を比較し、どのような属性の高齢者のリスクが高いかを検討した。

## B. 研究方法

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た 65 歳以上の高齢者 4393 名（平均年齢  $71.8 \pm 5.4$  歳、男性 2135 名、女性 2258 名）であった。対象者の除外基準は、調査を完遂することが出来なかったこと、脳血管疾患、パーキンソン病、認知症、うつ病である者、mini-mental state examination が 19 点以下であることとした。調査項目は、MCI の判定のために、客観的認知機能低下を把握するため MMSE と National Center for Geriatrics and Gerontology-Functional Assessment Tool を用いて全般的認知機能、記憶、実行機能、注意機能を測定した。要介護認定の調査は、毎月の新規要介護認定の記録から月毎の集計をした。認知機能低下と新規要介護認定との関係を検討するために、

各群の比較をログランク検定にて実施し、年齢と性別を調整した Cox 比例ハザード分析を実施して、認知機能が正常な高齢者に対して各群の要介護認定におけるハザード比を算出した。

## C. 研究結果

追跡調査が不能であった 15 名を除いた 4378 名のうち 213 名が新規要介護認定を受けた。各群における要介護認定率を図 1 に示した。MCI multiple domein において高い要介護認定率を示し、MMSE 23 点以下のみでは要介護認定を受けた者は多くなかった。ログランク検定では、認知機能が正常な対象者に比べてすべての群で有意差が認められた。MCI ではないが MMSE が 23 点以下の群と MCI single domein の群間には有意差が認められなかったが、MCI multiple domein との有意差は認められ、MCI multiple domein において高い要介護認定が確認された。

Cox 比例ハザードモデルにおいて、正常群に対して MCI ではないが MMSE が 23 点以下の群のハザード比 (95% 信頼区間) は 1.5 (0.9-2.5) であり、MCI single domein であり MMSE は 24 点以上の群では 2.1 (1.4-3.0)、MCI single domein であり MMSE は 23 点以下の群は 2.1 (1.2-3.6)、MCI multiple domein であり MMSE は 24 点以上の群は 2.7 (1.7-4.2)、MCI multiple domein であり MMSE は 23 点以下の群では 4.7 (3.1-7.1) であった。MCI ではないが MMSE が 23 点以下の群のハザード比を除いて全て有意な結果となり、特に MCI multiple domein であり、

かつ MMSE が 23 点以下の対象者におけるハザード比が高かった。

これらの結果は、要介護認定の発生に関しては MMSE23 点以下ということは大きな問題ではなく、MCI であることが問題であることが示唆された。また、MCI multiple domain でなおかつ MMSE が 23 点以下の者は要介護のリスクが大きく、何らかの対処が必要であることが示された。

表 1 各群における要介護認定発生の比較

|                          | Cognitive healthy |       | nonMCI with GCI |       | MCI single without GCI |       | MCI single with GCI |       | MCI multiple without GCI |       |
|--------------------------|-------------------|-------|-----------------|-------|------------------------|-------|---------------------|-------|--------------------------|-------|
|                          | $\chi^2$          | P     | $\chi^2$        | P     | $\chi^2$               | P     | $\chi^2$            | P     | $\chi^2$                 | P     |
| nonMCI with GCI          | 5.102             | 0.024 |                 |       |                        |       |                     |       |                          |       |
| MCI single without GCI   | 22.090            | 0.000 | 0.819           | 0.365 |                        |       |                     |       |                          |       |
| MCI single with GCI      | 23.012            | 0.000 | 3.166           | 0.075 | 1.478                  | 0.224 |                     |       |                          |       |
| MCI multiple without GCI | 44.749            | 0.000 | 6.749           | 0.009 | 4.731                  | 0.030 | 0.431               | 0.511 |                          |       |
| MCI multiple with GCI    | 171.497           | 0.000 | 33.593          | 0.000 | 37.028                 | 0.000 | 11.382              | 0.001 | 8.368                    | 0.004 |

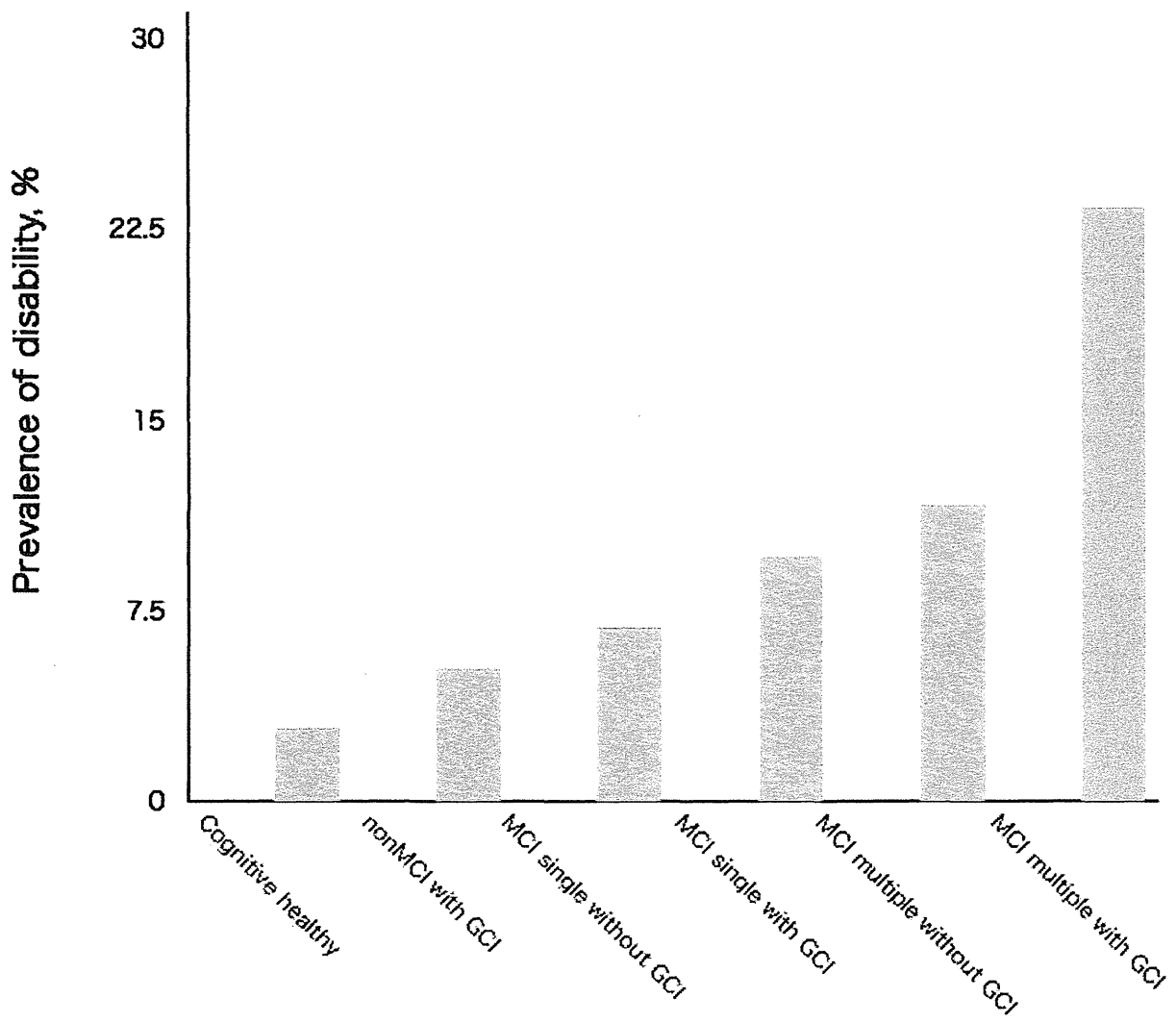


図1 各群における要介護認定率

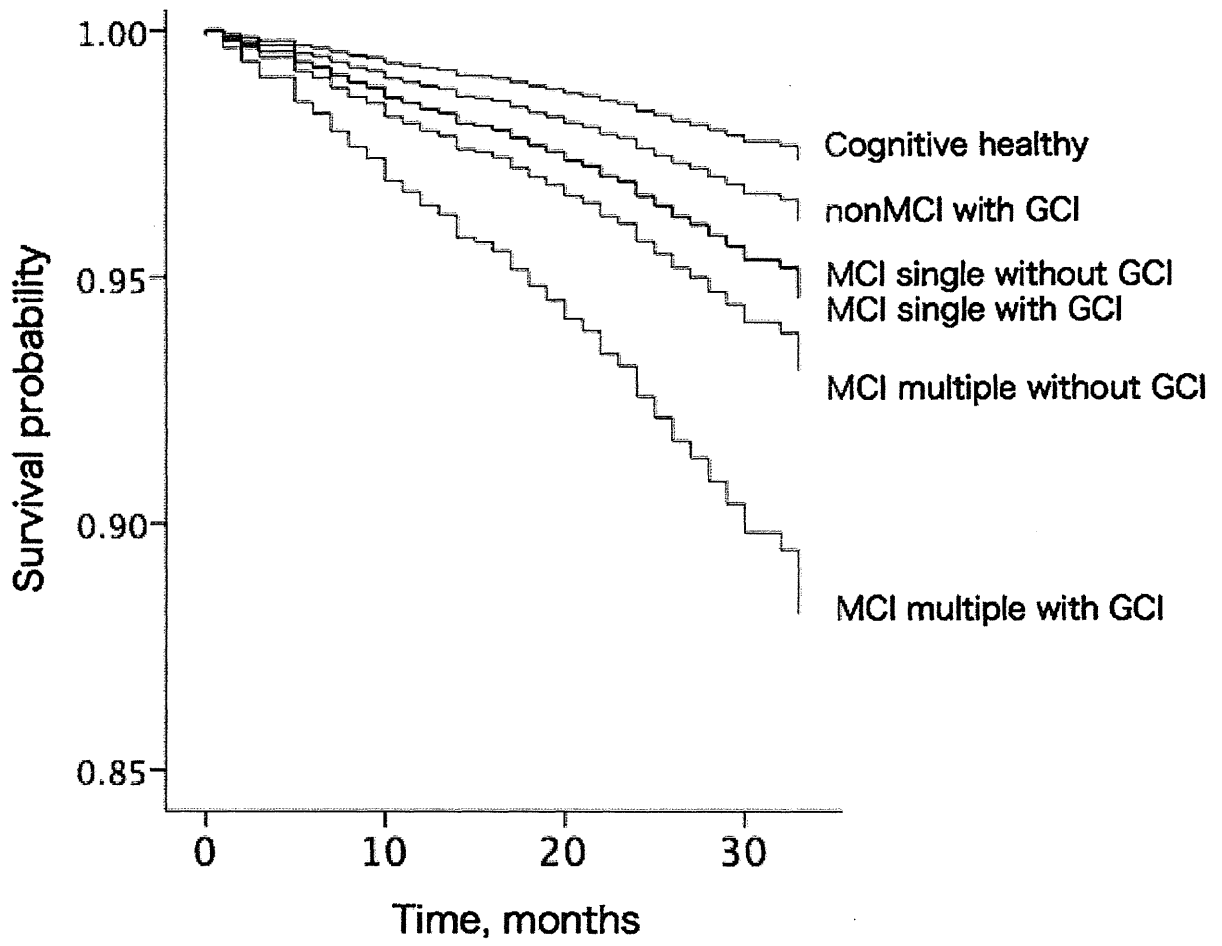


図2 要介護認定発生に対する累積生存確率



## D. 研究発表

### 1. 論文発表

Doi T, Makizako H, Shimada H, Tsutsumimoto K, Hotta R, Nakakubo S, Park H, Suzuki T. Objectively measured physical activity, brain atrophy, and white matter lesions in older adults with mild cognitive impairment. *Experimental Gerontology*, 62: 1-6, 2015.

Doi T, Shimada H, Makizako H, Tsutsumimoto K, Hotta R, Nakakubo S, Suzuki T. Association of insulin-like growth factor-1 with mild cognitive impairment and slow gait speed. *Neurobiol Aging*, 36: 942-947, 2015.

Makizako H, Shimada H, Doi T, Park H, Tsutsumimoto K, Uemura K, Lee S, Yoshida D, Anan Y, Ito T, Suzuki T. Moderate-Intensity Physical Activity, Cognition and APOE Genotype in Older Adults with Mild Cognitive Impairment. *Ann Gerontol Geriatric Res*, 1(1): 1002, 2014.

Shimada H, Park H, Makizako H, Doi T, Lee S, Suzuki T. Depressive symptoms and cognitive performance in older adults. *Journal of Psychiatric Research*, 57: 149-156, 2014.

Uemura K, Shimada H, Makizako H, Doi T, Tsutsumimoto K, Yoshida D, Anan Y, Ito T, Lee S, Park H, Suzuki T. Effects of mild and global cognitive impairment on the prevalence of fear of falling in

community-dwelling older adults. *Maturitas*. 78(1): 62-66, 2014. Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Uemura K, Lee S, Park H, Suzuki T. A large, cross-sectional observational study of serum BDNF, cognitive function, and mild cognitive impairment in the elderly. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6(69): 1-9, 2014.

Doi T, Shimada H, Makizako H, Tsutsumimoto K, Uemura K, Anan Y, Suzuki T. Cognitive function and gait speed under normal and dual-task walking among older adults with mild cognitive impairment. *BMC Neurology*, 14(1): 67, 2014.

### 2. 学会発表

Shimada H, Makizako H, Doi T, Park H, Tsutsumimoto K, Suzuki T. Effects of Multicomponent Exercise in the Older Adults with Mild Cognitive Impairment. 2014 Alzheimer's Association International Conference, Copenhagen, Denmark, July 14, 2014.

Doi T, Shimada H, Park H, Makizako H, Tsutsumimoto K, Uemura K, Hotta R, Nakakubo S, Suzuki T. Slow gait, mild cognitive impairment and fall: obu study of health promotion for the elderly. 2014 ISPGR World Congress, Vancouver, BC, Canada, June 30, 2014.

土井剛彦, 島田裕之, 牧迫飛雄馬, 朴眩泰, 堤本広大, 鈴木隆雄. 健忘型軽度認知障害高齢者に対する複合的運動プログラムの効果検証. 第4回日本認知症予防学会学術集会, 東京, 2014年9月26日.

牧迫飛雄馬, Teresa LiuAmbrose, 島田裕之, 土井剛彦, 朴眩泰, 堤本広大, 上村一貴, 鈴木隆雄. 軽度認知障害を有する高齢者における身体活動, 海馬容量, 記憶の相互関連性. 第49回日本理学療法学術大会, 横浜, 2014年5月30日.

堀田亮, 土井剛彦, 島田裕之, 牧迫飛雄馬, 吉田大輔, 上村一貴, 堤本広大, 阿南祐也, 李相侖, 朴眩泰, 中窪翔, 鈴木隆雄. 地域在住高齢者における生活習慣と認知機能の関係. 第49回日本理学療法学術大会, 横浜, 2014年5月30日.

李成喆, 島田裕之, 朴眩泰, 李相侖, 吉田大輔, 土井剛彦, 上村一貴, 堤本広大, 阿南祐也, 伊藤忠, 原田和弘, 堀田亮, 裴成琉, 牧迫飛雄馬, 鈴木隆雄. 地域在住の高齢者を対象としたクリアチンとうつ症状および認知機能との関連. 第49回日本理学療法学術大会, 横浜, 2014年5月30日.

土井剛彦, 島田裕之, 牧迫飛雄馬, 朴眩泰, 吉田大輔, 堤本広大, 上村一貴, 阿南祐也, 鈴木隆雄. 軽度認知機能障害と運動機能低下は相互作用により転倒との関連性が強くなるのか?—歩行解析と認知機能評価による検討—. 第49

回日本理学療法学術大会, 横浜, 2014年5月30日.

原田和弘, 島田裕之, 朴眩泰, 牧迫飛雄馬, 土井剛彦, 李相侖, 吉田大輔, 堤本広大, 阿南祐也, 李成喆, 堀田亮, 裴成琉, 中窪翔, 上村一貴, 伊藤忠, 鈴木隆雄. 地域在住高齢者における外出頻度と認知機能との関係—運動器機能による差異—. 第49回日本理学療法学術大会, 横浜, 2014年5月30日.

上村一貴, 東口大樹, 高橋秀平, 島田裕之, 内山靖. 軽度認知障害高齢者では注意負荷を伴うステップ反応動作において予測的姿勢調節の時間および潜在的エラーが増加する. 第49回日本理学療法学術大会, 横浜, 2014年5月30日.

島田裕之, 朴眩泰, 牧迫飛雄馬, 土井剛彦, 李相侖, 吉田大輔, 堤本広大, 阿南祐也, 李成喆, 堀田亮, 原田和弘, 裴成琉, 中窪翔, 上村一貴, 伊藤忠, 鈴木隆雄. 高齢者におけるうつ症状と認知機能—BDNFと脳萎縮との関係—. 第49回日本理学療法学術大会, 横浜, 2014年6月1日.

裴成琉, 島田裕之, 朴眩泰, 牧迫飛雄馬, 土井剛彦, 李相侖, 吉田大輔, 堤本広大, 阿南祐也, 李成喆, 堀田亮, 原田和弘, 中窪翔, 上村一貴, 伊藤忠, 鈴木隆雄. 日本の高齢者におけるメタボリックシンドロームと認知機能との関係. 第49回日本理学療法学術大会, 横浜, 2014年6月1日.

E. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

特許取得

なし

実用新案登録

なし

その他

なし

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

農山村地域在住の高齢者を対象とした認知機能の縦断的変化の検討

分担研究者 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 自立促進と介護予防研究チーム）

研究要旨

農山村地域在住の高齢者を対象に、認知機能の縦断的変化（10年間；2001年～2011年）より、認知機能低下に対する抑制・促進因子を、日常生活習慣の中から探索した。

初回調査は、1996年の秋田県上小阿仁村在住の65歳以上高齢者で、高齢者健康調査を受けた（852名）を対象に、その後、2001年、2011年に認知機能検査（MMSE）を中心とした追跡調査を実施した。このうち、1996年、2001年および2011年の各調査が完了した者は、236名（男性；87名、平均年齢83.8歳、女性；149名、平均年齢84.6歳）であった。

解析は、MMSEの総得点を、24点以上（認知機能正常）/23点以下（認知機能低下）に区分し、2001年から2011年の変化で、2001年時点で認知機能正常者（195名）のうち、認知機能維持（正常（2001年）→正常（2011年））；143名と、認知機能悪化（正常（同）→低下（同））；52名の2群に区分し、ロジスティックモデルにより、目的変数に（悪化、vs 維持）とし、説明変数に1996年の各測定・調査項目を取り入れ、年齢、性別、学歴で調整したオッズ比を算出した。

その結果、認知機能悪化（対；維持）に関する要因を分析したところ、食品摂取頻度は、牛乳（ほとんど毎日飲む vs 2日に一回以下飲む）のオッズ比が、0.39（0.20～0.77； $p=0.01$ ）であった。また、嗜好品では、喫煙（吸う vs 吸わない）のオッズ比が、9.94（1.43～69.08； $p=0.02$ ）であった。そして、睡眠は、睡眠時間（8時間以上 vs 8時間未満）のオッズ比は、1.85（0.93～3.69； $p=0.07$ ）であった。さらに、趣味は、趣味の頻度（よくする vs ほとんどしない）のオッズ比は、0.45（0.20～1.04； $p=0.06$ ）であった。血液検査項目では、総コレステロール（低値；201mg/dl未満 vs 高値；201mg/dl以上）のオッズ比が、2.06（1.03～4.14； $p=0.04$ ）であった。

認知機能悪化を抑制する因子は、牛乳の摂取頻度が多いこと、趣味をよくすることであり、一方、認知機能悪化を促進する因子としては、喫煙をすること、睡眠時間が長いこと、総コレステロールが低いことが挙げられた。

A. 研究目的

本研究班では、地域在住高齢者を対象に認知機能障害の加齢変化や、その発症促進因子・抑制因子を探ることが目標である。

そこで、本報告の目的は、農山村地域在住の高齢者を対象に、認知機能の縦断的変化（10年間；2001年～2011年）より、認知機能低下に対する抑制・促進因子を、初回調査（1996

年）における日常生活習慣の中から探索することである。

B. 研究方法

1. 調査対象者と調査方法

1) 初回調査（1996年9月）

1996年の対象者は、秋田県上小阿仁村在住の65歳以上高齢者；1011名（施設入所者は除