

201418014A

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26年度総括・分担研究報告書

研究代表者 山岸良匡

平成27(2015)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.....	1
---------------------------------	---

山 岸 良 匡

II. 分担研究報告

古典的リスクファクターと認知症との関連.....	11
--------------------------	----

磯 博 康

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	21
---------------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	25
-----------------------	----

[I] 総括研究報告

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

研究分担者 山岸 良匡

筑波大学医学医療系 講師

研究要旨

本研究では、過去の食事調査データの整備を行い、認知症発症との関連を分析するためのデータベースを構築し、基本集計を行った。茨城県及び秋田県の農村地区の住民のうち、健診と同時に24時間思い出し法による食事調査を行った人の中から、要介護認知症の症例245人とその対照490人を対象にコホート内症例対照研究を行った。その結果、きのこ類や乳類、栄養素では食物繊維や一部の脂肪酸が要介護認知症と関連を示す可能性が示された。特に、食事中的アルファリノレン酸と要介護認知症との間に強い負の関連が認められた。本データベースをさらに詳細に検討することにより、認知症予防に役立つ食習慣に関する日本人独自のエビデンスの構築が期待される。

A. 研究目的

本研究では、従来の基本健康診査・特定健康診査の検査項目に加えて、食事調査等の付加的な検査・調査項目を実施してきた地域において、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ことを目的としている。本年度は、特に過去の食事調査データの整備を行い、認知症発症との関連を分析するためのデータベースを構築し、基本集計を行った。

B. 研究方法

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5,000人）のうち、健診と同時に24時間思い出し法

による食事調査を行ったのべ5737人である。そのうち、2000年4月から2014年3月までに介護保険認定を受けた要介護認知症の症例と、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、食事調査実施者の中から、性、年齢、健診受診年、地域を1:2でマッチさせて無作為に選び出し、症例245人、対照490人の合計735人を分析対象とした。

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度以上を要介護認知症とした。この基準は過去の検討において、精神科医の診断に対して感度83%、特異度96%を有することがわかっている。要介護認知症の発症について、各食事項目と、それから算出した各栄養素の1標準偏差増加あたりの条件付オッズ比を、条件付多重ロジステ

イックモデルを用いて分析した。共変量として、喫煙、高血圧、糖尿病を調整した。栄養素の算出に当たっては、日本食品標準成分表2010、日本食品標準成分表準拠アミノ酸成分表2010、及び五訂増補日本食品標準成分表脂肪酸成分表を用いた。

(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ほか、ホームページ上でも公開している。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。本研究の実施にあたっては、筑波大学、大阪大学及び大阪がん循環器病予防センターの倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

食品群別に見た認知症の多変量調整条件付オッズ比(95%信頼区間)は、きのこ類が1標準偏差増加あたり0.77(0.62-0.96)、乳類が0.87(0.74-1.03)、菓子類が0.80(0.66-0.97)、調味料及び香辛料類が0.84(0.69-1.03)などであった。(表1)

総摂取エネルギーや三大栄養素、ミネラル、ビタミン、食塩については、要介護認知症との関連はなかった。食物繊維については、水溶性で1標準偏差増加あ

たり0.81(0.67-0.97)、不溶性で0.84(0.70-1.02)、総量で0.82(0.68-0.99)と、いずれも負の関連または傾向を示した。

(表2)

個々のアミノ酸成分については、要介護認知症と関連するものはなかった。

(表3)

脂肪酸組成については、総量、飽和、一価不飽和、多価不飽和として見た場合は有意な関連はみられなかったが、一価不飽和脂肪酸とn-6系多価不飽和脂肪酸は、有意ではないが負の傾向が認められた。(表4)

個々の脂肪酸として見た場合(表4)、飽和脂肪酸ではトリデカン酸、アンテソペンタデカン酸、イソプルミチン酸がいずれも負の傾向、一価不飽和脂肪酸では、オレイン酸が負の傾向、イコセン酸とドコセン酸がいずれも有意な正の関連を示した。n-6系多価不飽和脂肪酸ではリノール酸が負の傾向、n-3系多価不飽和脂肪酸ではアルファリノレン酸が負の関連を示した。エイコサペンタエン酸やドコサヘキサエン酸については有意な関連を示さなかった。

D. 考察

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、健康診査や栄養調査等の過去の調査・検査データと、介護保険データを一体化させたデータベースを構築することにより、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生活指導・健診検査項目を明らかにすることを目的とした。特に本年度は、

食事調査のデータに焦点を当て、データセットの構築を行い、基本集計を行った。

その結果、きのこ類や乳類、栄養素では食物繊維や一部の脂肪酸が要介護認知症と関連を示す可能性が示された。特に、血清中のアルファリノレン酸と要介護認知症との間に負の関連があることは、本研究の先行研究で初めて明らかになった知見であるが（山岸他，第68回日本公衆衛生学会総会，2009）、今回新たに食事中的アルファリノレン酸についても同様に負の関連があることが明らかになった。また、食事中的食物繊維は、水溶性、不溶性に関わらず、要介護認知症と負の関連が認められた。そのほか、負の傾向を示した3種の飽和脂肪酸はいずれも乳類に多く含まれることから、乳類と要介護認知症との負の関連はこれらの脂肪酸が関与している可能性が高い。一方、菓子類や調味料・香辛料と要介護認知症との間に負の関連が示されたことや、イコセン酸やドコセン酸と正の関連が示されたこと、またこれまで負の関連が多く報告されてきた、魚に多く含まれる長鎖n-3系多価不飽和脂肪酸との関連が示されなかったことなどは、明確な理由は不明である。ただし、菓子類については、チョコレートの摂取が認知症の抑制につながるとする仮説が最近提唱されており、本研究結果と関連する可能性がある。いずれにしても、今回の分析は基本集計であることから、今後4分位分析など詳細な分析を全ての項目について行う予定である。

本研究では、本年度、上記の研究を含め、種々の調査・検査データと、介護保

険データを多角的に活用したデータベースを構築し、数々の分析を行って研究を総括した。食事調査以外の本研究の総括については、平成24～26年度総合研究報告書を参照されたい。

E. 結論

過去の食事調査データと認知症発症との関連を分析するためのデータベースを構築し、基本集計を行った。きのこ類や乳類、栄養素では食物繊維や一部の脂肪酸が要介護認知症と関連を示す可能性が示された。今後、本データベースをさらに詳細に検討することにより、認知症予防に役立つ食習慣に関する日本人独自のエビデンスの構築が期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Chei CL, Yamagishi K, Ikeda A, Noda H, Maruyama M, Cui R, Imano H, Kiyama M, Kitamura A, Asada T, Iso H; for the CIRCS Investigators. C-reactive protein levels and risk of disabling dementia with and without stroke in Japanese: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Atherosclerosis* 2014; 236: 438-443
2. Yamagishi K, Ikeda A, Moriyama Y, Chei CL, Noda H, Umesawa M, Cui R, Nagao M, Kitamura A, Yamamoto Y, Asada T, Iso H; for the CIRCS Investigators. Serum coenzyme Q10 and risk of

disabling dementia: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS).

Atherosclerosis 2014;237:400-403

2. 学会発表

1. 江口依里, 山岸良匡, 池田愛, Chei Choy-Lye, 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.
2. 山岸良匡, 池田愛, 森山ゆり, 謝翠麗, 野田博之, 崔仁哲, 若林洋子, 北村明彦, 朝田隆, 磯博康. 血清ビタミンEと要介護認知症に関する前向き研究: CIRCS研究. 第84回日本衛生学会学術総会, 岡山, 2014. 5.
3. 池田愛, 山岸良匡, Charvat Hadrien, 野田博之, Chei Choy-Lye, 梅澤光政, 木山昌彦, 北村明彦, 朝田隆, 磯博康. 血圧のトレンドと要介護認知症に関する前向き研究: CIRCS研究. 第84回日本衛生学会学術総会, 岡山, 2014. 5. (若手優秀演題賞受賞)
4. Jinnouchi H, Yamagishi K, Ikeda A, Chei CL, Kiyama M, Kitamura A, Iso H. Fundus changes and disabling dementia among Japanese: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). 第25回日本疫学会学術総会, 名古屋, 2015.1. (最優秀演題賞受賞)

5. 山岸良匡, 丸山広達, 池田愛, 長尾匡則, 丸山皆子, 梅澤光政, 崔仁哲, 今野弘規, 山海知子, 岡田武夫, 北村明彦, 木山昌彦, 磯博康. 血清および食事中的 α リノレン酸と要介護認知症発症に関するコホート内症例対照研究: CIRCS研究. 第51回日本循環器病予防学会学術集会, 大阪, 2015.6. (発表予定)

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

研究協力者

木山 昌彦	大阪がん循環器病 予防センター
北村 明彦	大阪大学大学院・准教授
池田 愛	順天堂大学・特任准教授
野田 博之	大阪大学大学院・研究員 Charvat Hadrien
	国立がん研究センター・研究員
梅澤 光政	獨協医科大学・助教
謝 翠麗	Duke-NUS・研究員
丸山 広達	順天堂大学・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・特任助教
堀 幸	大阪大学大学院
久保佐智美	大阪大学大学院
陣内 裕成	大阪大学大学院
佐田みずき	大阪大学大学院
石橋 美佳	大阪大学大学院
多田村朋未	筑波大学医学類

表1 各食品群に関する認知症の多変量調整条件付オッズ比

	1SD増加当たり多変量オッズ比
穀類	1.17 (0.91-1.50)
いも及びでん粉類	0.90 (0.76-1.07)
砂糖及び甘味類	0.97 (0.82-1.15)
豆類	1.07 (0.91-1.25)
種実類	1.10 (0.93-1.30)
野菜類	0.91 (0.77-1.07)
果実類	1.09 (0.92-1.30)
きのこ類	0.77 (0.62-0.96)
藻類	1.06 (0.91-1.24)
魚介類	1.01 (0.85-1.21)
肉類	1.03 (0.86-1.22)
卵類	1.08 (0.93-1.26)
乳類	0.87 (0.74-1.03)
油脂類	0.98 (0.83-1.16)
菓子類	0.80 (0.66-0.97)
嗜好飲料類	1.04 (0.86-1.25)
調味料及び香辛料類	0.84 (0.69-1.03)

地域、性、年齢、健診受診年をマッチ、喫煙、高血圧、糖尿病を調整

表2 各栄養素に関する認知症の多変量調整条件付オッズ比

	1SD増加当たり多変量オッズ比
Total energy intake	0.85 (0.69-1.05)
Water	0.99 (0.80-1.24)
Protein	1.03 (0.79-1.35)
Protein:the sum of amino acid residues	1.05 (0.83-1.32)
Lipid	0.88 (0.71-1.10)
Carbohydrate	1.12 (0.79-1.61)
Ash	0.93 (0.75-1.15)
Sodium	0.99 (0.80-1.21)
Potassium	0.87 (0.72-1.06)
Calcium	0.91 (0.76-1.09)
Magnesium	0.92 (0.75-1.13)
Phosphorus	1.01 (0.79-1.29)
Iron	0.98 (0.81-1.18)
Zinc	1.04 (0.78-1.39)
Copper	0.93 (0.72-1.21)
Manganese	1.05 (0.86-1.28)
Iodine	0.83 (0.61-1.14)
Selenium	0.97 (0.82-1.14)
Chromium	1.03 (0.87-1.22)
Molybdenum	1.09 (0.86-1.36)
Retinol	1.01 (0.87-1.18)
Carotein	0.98 (0.83-1.15)
α Carotein	0.97 (0.82-1.15)
β Carotein	0.98 (0.84-1.16)
β Cryptoxanthin	1.01 (0.82-1.25)
β Carotene equivalents	0.98 (0.84-1.16)
Retinol activity equivalents	1.01 (0.87-1.17)
Vitamin D	1.08 (0.91-1.28)
α Tocopherols	0.93 (0.78-1.12)
β Tocopherols	0.89 (0.75-1.06)
γ Tocopherols	0.88 (0.74-1.06)
δ Tocopherols	0.90 (0.75-1.08)
Vitamin K	0.91 (0.76-1.08)
Thiamin	1.00 (0.82-1.21)
Riboflavin	0.87 (0.71-1.06)
Niacin	1.13 (0.93-1.37)
Vitamin B6	1.05 (0.86-1.29)
Vitamin B12	1.14 (0.97-1.34)
Folate	0.91 (0.76-1.08)
Pantothenic acid	0.84 (0.66-1.07)
Biotin	0.97 (0.81-1.16)
Ascorbic acid	0.97 (0.81-1.15)
Fatty acids	0.87 (0.70-1.09)
Cholesterol	1.05 (0.89-1.25)
Total fiber	0.82 (0.68-0.99)
Soluble fiber	0.81 (0.67-0.97)
Insoluble fiber	0.84 (0.70-1.02)
Salt	0.99 (0.80-1.21)

地域、性、年齢、健診受診年をマッチ、喫煙、高血圧、糖尿病を調整

表3 各アミノ酸に関する認知症の多変量調整条件付オッズ比

	1SD増加当たり多変量オッズ比
Isoleucine	1.03 (0.83-1.29)
Leucine	1.03 (0.82-1.30)
Lysine	1.02 (0.83-1.25)
Sulfur containing amino acid	1.06 (0.84-1.35)
Methionine	1.04 (0.83-1.31)
Cysteine	1.11 (0.85-1.44)
Aromatic amino acid	1.05 (0.83-1.34)
Phenylalanine	1.05 (0.82-1.33)
Tyrosine	1.07 (0.84-1.35)
Threonine	1.04 (0.83-1.31)
Tryptofan	1.07 (0.84-1.36)
Valine	0.94 (0.82-1.32)
Histidine	1.11 (0.92-1.32)
Arginine	1.11 (0.88-1.40)
Alanine	1.08 (0.85-1.36)
Aspartic acid	1.05 (0.84-1.32)
Glutamic acid	0.98 (0.78-1.23)
Glycine	1.11 (0.89-1.39)
Purine	0.96 (0.78-1.19)
Serine	1.07 (0.84-1.36)
Ammonia	1.15 (0.93-1.43)

地域、性、年齢、健診受診年をマッチ、喫煙、高血圧、糖尿病を調整

表4 各脂肪酸に関する認知症の多変量調整条件付オッズ比

	1SD増加当たり多変量オッズ比
Saturated fatty acids	0.90 (0.73-1.10)
Butyric acid	0.90 (0.76-1.06)
Hexanoic acid	0.90 (0.76-1.06)
Heptanoic acid	0.87 (0.74-1.03)
Octanoic acid	0.93 (0.79-1.10)
Decanoic acid	0.90 (0.76-1.06)
Lauric acid	1.03 (0.87-1.21)
Tridecanoic acid	0.87 (0.74-1.03)
Myristic acid	1.00 (0.84-1.20)
Pentadecanoic acid	0.94 (0.79-1.12)
Antiso-pentadecanoic acid	0.88 (0.75-1.04)
Palmitic acid	0.88 (0.71-1.10)
Iso-Palmitic acid	0.88 (0.75-1.04)
Heptadecanoic acid	0.91 (0.75-1.10)
Antiso-heptadecanoic acid	0.88 (0.75-1.04)
Stearic acid	0.90 (0.74-1.10)
Arachidic acid	0.89 (0.73-1.08)
Behenic acid	0.97 (0.82-1.15)
Lignoceric acid	0.97 (0.83-1.15)
Monounsaturated fatty acids	0.90 (0.73-1.11)
Decenoic acid	0.88 (0.75-1.04)
Myristoleic acid	0.85 (0.68-1.06)
Pentadecaenoic acid	1.05 (0.90-1.22)
Palmitoleic acid	0.99 (0.81-1.20)
Heptadecenoic acid	0.96 (0.79-1.16)
Oleic acid	0.82 (0.66-1.01)
Icosenoic acid	1.18 (1.01-1.37)
Docosenoic acid	1.18 (1.02-1.38)
Tetracosenoic acid	1.14 (0.97-1.34)
Polyunsaturated fatty acids	0.89 (0.73-1.09)
n-6 polyunsaturated fatty acids	0.86 (0.70-1.04)
n-3 polyunsaturated fatty acids	1.02 (0.86-1.22)
Hexadecadienoic acid	1.06 (0.91-1.25)
Hexadecatrienoic acid	0.97 (0.82-1.14)
Hexadecatetraenoic acid	1.03 (0.88-1.22)
Linoleic acid	0.85 (0.70-1.04)
α Linolenic acid	0.81 (0.66-1.00)
γ Linolenic acid	1.12 (0.96-1.32)
Octadecatetraenoic acid	1.14 (0.98-1.33)
Eicosadienoic acid	1.10 (0.91-1.33)
Eicosatrienoic acid	0.96 (0.79-1.18)
Eicosatetraenoic acid	1.14 (0.97-1.33)
Arachidonic acid	1.03 (0.86-1.24)
Eicosapentaenoic acid	1.08 (0.91-1.27)
Henicosapentaenoic acid	1.10 (0.94-1.29)
Docosadienoic acid	1.01 (0.86-1.18)
Docosatetraenoic acid	1.14 (0.96-1.35)
Docosapentaenoic acid (n-3)	1.07 (0.91-1.26)
Docosapentaenoic acid (n-6)	1.05 (0.89-1.23)
Docosahexaenoic acid	1.10 (0.93-1.29)

地域、性、年齢、健診受診年をマッチ、喫煙、高血圧、糖尿病を調整

[Ⅱ] 分担研究報告

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

古典的リスクファクターと認知症との関連

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

要介護認知症発症のハイリスク者の同定に有用な健診検査・生活指導項目を明らかにすることを目的に、これまで数十年間にわたり脳卒中予防対策を実施してきた秋田県と茨城県の2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、1984年から1994年までの健診受診者のうち、症例534人と対照1068人を同定し、分析用データセットを完成した。この分析用データセットを用い、循環器リスクファクター（喫煙、血圧、脂質、糖尿病、body mass index）や、心電図、眼底所見と要介護認知症発症との関連を、コホート内症例対照研究の手法により系統的に分析した。Body mass indexの低値は脳卒中を伴わない認知症の発症リスクと、現在喫煙、尿蛋白陽性は全認知症ならびに脳卒中を伴う認知症の発症リスクと、高血圧は脳卒中を伴う認知症の発症リスクと正の関連が認められた。

A. 研究目的

認知症は要介護者の主な介護原因の21.4%を占め、脳卒中について第2位の介護原因となっており、認知症の早期予防は日本における重要課題の1つである。これまで、国外において認知症の発症要因に関する研究が多く行われてきた。しかしながら、未だ日本国内における認知症のリスクファクターに関する疫学研究は少なく、日本人を対象としたエビデンスの構築が切望されている。

本研究の先行研究として、茨城・秋田の2地域における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ならびにコホート研究を行い、認知症の危険因子・抑制因子の探求を行っ

た。それにより、喫煙、飲酒、血圧、降圧薬治療歴、糖尿病、血清総コレステロール、心電図ST-T変化、高血圧性眼底所見、糸球体濾過量、血清CRP、血清单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。

本研究では、追跡期間をさらに延長し、わが国の健康診査で用いられてきた問診検査項目である喫煙、飲酒、body mass index、血圧、耐糖能、血清脂質、腎機能、眼底所見、心電図所見と認知症発症の関連の検討を行い、要介護認知症発症のハイリスク者の同定に有用な健診検査・生活指導項目を明らかにすることを目的に、

地域住民を対象としたコホート内症例対照研究において、健診項目と要介護認知症発症との関連を系統的に分析した。

B. 研究の対象と方法

秋田県及び茨城県の2農村地域における1984年から1994年までの健診受診者(年間約5000人)のうち、1999年から2014年までに介護保険申請を行い、要介護認定を受けた認知症発症者とその対照者が分析対象者である。因果の逆転を防ぐため、ベースライン調査期間と認知症発症調査開始との間に5年間をあげ、観察期間中の健診の最終受診年をベースラインとして、地域、性、健診受診年、健診受診時年齢を1:2でマッチさせて無作為に抽出し、症例534人と対照1068人を同定した。認知症例の同定には認知症高齢者の日常生活自立度を用い、II a度以上を認知症とした。

観察期間中のコホート対象地域外への転出・死亡を打ち切りとし、各種健診所見との関連について条件付きロジスティック回帰モデルにより分析した。解析ソフトはSAS9.3を使用した。

分析する項目は、Body mass index (kg/m²、5分位)、喫煙習慣(非喫煙、過去喫煙、現在喫煙)、飲酒習慣(非飲酒、過去飲酒、現在飲酒かつエタノール摂取量0-22g/日、現在飲酒かつエタノール摂取量23-45g/日、現在飲酒かつエタノール摂取量46g以上/日)、血圧区分(正常血圧、高血圧:収縮期血圧140mmHg以上もしくは拡張期血圧90mmHg以上もしくは服薬有り)、収縮期血圧(mmHg、1標準偏差増)、拡張期血圧(mmHg、1標

準偏差増)、糖尿病(正常血糖値、境界型糖尿病:食後8時間未満の血糖値140mg/dl以上200mg/dl未満または食後8時間以降の血糖値110mg/dl以上126mg/dl未満で服薬なし、糖尿病:食後8時間未満の血糖値200mg/dl以上または食後8時間以降の血糖値126mg/dl以上または服薬有り)、心房細動、ST-T変化、上室性期外収縮、高血圧及び動脈硬化性眼底変化(Scheie分類の高血圧性変化1度以上または動脈硬化性変化1度以上)、糖尿病性眼底変化(SCOTT分類で1a、1b度以上)、血清総コレステロール(180mg/dl未満、180mg/dl以上200mg/dl未満、200mg/dl以上220mg/dl未満、220mg/dl以上240mg/dl未満、240mg/dl以上)、推算糸球体濾過量(ml/分/1.73m²、1標準偏差増)、尿蛋白陽性(+以上)であり、これらと要介護認知症発症との関連を検討した。調整変数として、特性比較において対照と症例とで有意に平均値や頻度に差が見られた要因(喫煙、高血圧、尿蛋白)を投入した。また、血圧値を説明変数とする分析では服薬の有無、血清総コレステロール値を説明変数とする分析では服薬の有無と閉経状況を調整因子に加えた。目的変数は、要介護認知症全体と、要介護認知症を脳卒中既往の有無に分けた分析を行った。

本研究では、脳卒中既往の有無は、要介護認知症の病型(脳卒中既往を伴う認知症、伴わない認知症)を分類する目的で用いたため、対照は脳卒中の有無に関わらず選定されている。この方法では、対照における脳卒中既往の有病率は一般集団の有病率と理論上同等となるが、

脳卒中を伴わない認知症の分析にあたっては、症例における脳卒中既往の有病率は0であるため、脳卒中と関連する危険因子を説明変数とする分析では、オッズ比を過小評価する可能性がある。そのため、脳卒中を伴わない認知症の分析にあたっては、感度分析として、症例が認知症を発症した時点より前に脳卒中の既往のある者を対照から除外し、非条件付ロジスティック回帰モデルを用いた分析も合わせて行った。

推算糸球体濾過率 (eGFR) の算出には、血清クレアチニンの値を用い、日本腎臓学会の推定式：糸球体濾過量 (ml/min/1.73m²) = 194 × crtK^{-1.094} × 年齢^{-0.287} (女性では × 0.739) の式を用いて算出した。また、血清クレアチニンの値は、Jaffe法から0.2を減じた値を酵素法換算値式として用いた。

(倫理面への配慮)

研究の実施にあたっては、疫学研究倫理指針を遵守し、大阪大学、筑波大学及び大阪がん循環器病予防センターの倫理審査委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

認知症例は534例であり、そのうち脳卒中を伴わない認知症は342例、脳卒中を伴う認知症は192例であった。ベースライン時の症例と対照の主な健診所見を表1に示す。

対照と比べ、症例では現在喫煙の割合、収縮期血圧値、高血圧者の割合、尿蛋白陽性者の割合が多かった。脳卒中既往の有無で分けると、脳卒中を伴わない認知症では高血圧及び動脈硬化性眼底変化

有所見者の割合が有意に低く、脳卒中を伴う認知症では現在喫煙の割合、収縮期血圧値、高血圧者の割合、尿蛋白陽性者の割合に加えて拡張期血圧値、高血圧治療中の者の割合、高血圧及び動脈硬化性眼底変化有所見者の割合が多かった。

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、多変量条件付きオッズ比を表2に示す。

現在喫煙、尿蛋白陽性が全認知症の発症リスクとの関連を認め、オッズ比はそれぞれ1.58、2.09であった。脳卒中を伴わない認知症の発症リスクでは、Body Mass Indexの第3分位に比べて第1分位のオッズ比は1.54、高血圧及び動脈硬化性眼底変化のオッズ比は0.85と有意な関連を示した。脳卒中を伴う認知症の発症リスクでは、現在喫煙のオッズ比は2.06、高血圧のオッズ比は1.80、尿蛋白陽性のオッズ比は3.00と有意な関連が認められた。

飲酒習慣、血圧区分、収縮期血圧値、拡張期血圧値、糖尿病、心房細動、ST-T変化、上室性期外収縮、糖尿病性眼底変化、血清総コレステロール、推算糸球体濾過量については有意な関連は認められなかった。血清総コレステロールについては有意な関連は認められないものの、180mg/dl未満に比べて240mg/dl以上では、全認知症、脳卒中既往の有無別のいずれにおいてもオッズ比がやや高く示された。また表には示さないが、糖尿病については、全認知症における単変量条件付きオッズ比は男性で0.98、女性では1.46と、女性において統計学的に有意ではないものの、やや高いオッズ比を示

した。

脳卒中を伴わない認知症について、上記モデルと同一の集団を対照とする分析と、脳卒中既往者を対照から除外した集団を対象とする分析による、多変量オッズ比を表3に示す。

脳卒中既往のある対照を含む分析では、分析対象となる対照は684人、そのうち脳卒中既往のない対照は630人であった。

脳卒中既往のある対照を含む分析においては、高血圧及び動脈硬化性眼底変化のオッズ比は0.65と有意な負の関連を示したが、脳卒中既往のある対照を含まない分析における高血圧及び動脈硬化性眼底変化のオッズ比は0.71であり、有意差は消失した。その他の要因については脳卒中既往のある対照を含む分析と含まない分析において、大きな違いは見られなかった。

D. 考察

地域住民を対象としたコホート内症例対照研究において、健診項目と要介護認知症発症との関連を系統的に分析した。Body mass indexの低値は脳卒中を伴わない認知症の発症リスクと、現在喫煙、尿蛋白陽性は全認知症ならびに脳卒中を伴う認知症の発症リスクと、高血圧は脳卒中を伴う認知症の発症リスクと正の関連が示された。

喫煙、高血圧は脳卒中のリスクファクターであり、従来認知症との関連を指摘されている因子である。高血圧に関しては、昨年度までの結果と符合しており、脳卒中を介した認知症との関連が示され

た。今回、糖尿病と認知症発症との関連が認められなかったが、同集団を用いた先行研究では、女性においてのみ関連が示されており、おおむね同様の傾向が認められた。血清脂質については、今回は認知症発症との有意な関連は示されなかったが、血清総コレステロール値が240mg/dl以上でオッズ比が高い傾向があったことから、今後さらに詳細な検討を要する。Body mass index低値と認知症発症との関連については、これまでに国外において関連が指摘されており、肥満だけでなくやせも認知症発症に影響している可能性が示された。

高血圧・動脈硬化性眼底変化と脳卒中既往を伴わない認知症発症リスクとの間に有意な負の関連が検出されたが、対照から脳卒中既往のある者を除外するとこの関連は消失した。したがって、検出された関連は、対照に脳卒中既往者を多く含むことに起因し、真の関連である可能性は低いと考えられた。このように脳卒中既往のない認知症について分析する場合は、このデータセットでは、正の関連は過小評価され、負の関連は過大評価される方向に偏るため、解釈に注意を要する。

E. 結論

本研究で構築された分析データセットにより、循環器リスクファクターを系統的に集計し、循環器リスクファクターと要介護認知症との関連を明らかにした。本分析結果から、現在喫煙と高血圧、尿蛋白陽性、やせが要介護認知症のリスクファクターである可能性が示された。

それぞれのリスクファクターについて、昨年度の報告書で示した経年変化を考慮した分析などの詳細な分析を加え、論文を進める予定である。

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
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

研究協力者

木山 昌彦	大阪がん循環器病 予防センター
北村 明彦	大阪大学大学院・准教授
池田 愛	順天堂大学・特任准教授
野田 博之	大阪大学大学院・研究員
梅澤 光政	獨協医科大学・助教
謝 翠麗	Duke-NUS・研究員
丸山 広達	順天堂大学・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・特任助教
堀 幸	大阪大学大学院
久保佐智美	大阪大学大学院
陣内 裕成	大阪大学大学院
佐田みずき	大阪大学大学院
石橋 美佳	大阪大学大学院

表 1. ベースライン時における特性

	全認知症		脳卒中既往のない認知症		脳卒中既往のある認知症	
	対照	症例	対照	症例	対照	症例
認知症例数	1068	534	684	342	384	192
年齢, y	67.1	67.1	67.3	67.3	66.7	66.7
男性, %	36.1	36.1	31.3	31.3	44.8	44.8
Body mass index, 1kg/m ²	23.8	23.7	24.0	23.8	23.6	23.5
過去喫煙, %	13.2	9.9	11.7	8.2	15.9	13.0
現在喫煙, %	16.6	22.3**	15.4	19.9	18.8	26.6*
過去飲酒, %	3.7	4.5	3.5	2.9	4.2	7.3
現在飲酒 エタノール 0-22g/日, %	5.1	6.4	4.4	5.6	6.5	7.8
現在飲酒 エタノール 23-45g/日, %	10.9	9.2	9.9	8.5	12.5	10.4
現在飲酒 エタノール 46g 以上/日, %	11.5	12.2	9.1	10.2	15.9	15.6
収縮期血圧, mmHg	135.9	137.8*	136.0	136.5	135.7	140.0**
拡張期血圧, mmHg	78.3	79.3	78.3	78.7	78.4	80.3*
高血圧, %	53.7	59.6*	55.3	56.1	51.0	65.6***
高血圧治療中, %	35.9	39.0	38.2	36.3	31.8	43.8**
境界型糖尿病, %	10.6	11.4	9.5	8.8	12.5	16.1
糖尿病, %	7.2	8.6	7.2	8.5	7.3	8.9
血清総コレステロール, mg/dl	202.9	204.1	203.2	204.9	202.1	202.7
上室性期外収縮, %	1.3	1.2	1.1	1.2	1.7	1.1
心房細動, %	1.4	2.3	1.1	1.8	1.9	3.4
心電図 ST-T 変化, %	8.9	8.8	8.3	6.6	10.0	12.8
高血圧及び動脈硬化性眼底変化, %	31.6	30.6	32.3	23.7*	30.4	42.3*
糖尿病性眼底変化, %	1.5	1.6	0.8	1.3	2.5	2.2
推定糸球体濾過量, ml/min/1.73m ²	75.1	75.8	74.6	75.3	76.1	76.5
尿蛋白陽性, %	2.5	5.3**	2.6	4.1	2.3	7.3**

性、健診受診年、健診受診時年齢、地域を一致

* P<0.05

** P<0.01

*** P<0.001

表 2. 各リスクファクターと認知症の関連

	全認知症	脳卒中既往の ない認知症	脳卒中既往の ある認知症
Body mass index ¹			
13.07 - 20.97kg/m ²	1.39(1.00-1.93)	1.54(1.02-2.32)	1.22(0.69-2.17)
20.98 - 22.77kg/m ²	1.17(0.83-1.66)	1.23(0.79-1.90)	1.09(0.60-1.96)
22.78 - 24.32kg/m ²	1.00	1.00	1.00
24.33 - 26.57kg/m ²	1.28(0.92-1.79)	1.42(0.93-2.16)	1.11(0.62-1.97)
26.58 - 37.65kg/m ²	1.20(0.85-1.70)	1.37(0.90-2.08)	0.90(0.48-1.70)
喫煙習慣 ²			
非喫煙(過去喫煙を含まない)	1.00	1.00	1.00
過去喫煙	0.86(0.54-1.36)	0.71(0.40-1.29)	1.17(0.54-2.54)
現在喫煙	1.58(1.07-2.34)	1.40(0.86-2.28)	2.06(1.06-4.04)
飲酒習慣 ¹			
非飲酒(過去飲酒を含まない)	1.00	1.00	1.00
過去飲酒	1.30(0.71-2.36)	0.91(0.41-2.03)	1.73(0.63-4.72)
現在飲酒 エタノール 0-22g/日	1.28(0.78-2.10)	1.28(0.67-2.44)	1.26(0.55-2.88)
現在飲酒 23-45g/日	0.86(0.53-1.38)	0.83(0.45-1.50)	0.83(0.36-1.90)
現在飲酒 46g 以上/日	1.01(0.62-1.63)	1.17(0.63-2.15)	0.83(0.36-1.92)
収縮期血圧, mmHg, 1 標準偏差増 ³	1.09(0.98-1.21)	1.05(0.91-1.20)	1.14(0.96-1.35)
拡張期血圧, mmHg, 1 標準偏差増 ³	1.12(0.99-1.25)	1.08(0.93-1.25)	1.17(0.96-1.41)
高血圧 ⁴	1.24(1.00-1.54)	1.03(0.79-1.34)	1.80(1.23-2.63)
境界型糖尿病 ¹	1.09(0.78-1.52)	0.93(0.59-1.47)	1.28(0.78-2.12)
糖尿病 ¹	1.14(0.77-1.69)	1.18(0.72-1.92)	0.99(0.50-1.97)
上室性期外収縮 ¹	0.93(0.34-2.56)	1.24(0.34-4.56)	0.58(0.11-3.13)
心房細動 ¹	1.92(0.88-4.22)	1.93(0.63-5.89)	2.03(0.64-6.39)
ST-T 変化 ¹	0.94(0.64-1.39)	0.78(0.47-1.32)	1.10(0.61-2.00)
高血圧及び動脈硬化性眼底変化 ¹	0.93(0.70-1.22)	0.65(0.45-0.94)	1.43(0.91-2.25)
糖尿病性眼底変化 ¹	1.14(0.41-3.12)	1.47(0.32-6.75)	0.88(0.22-3.61)
血清総コレステロール ⁵			
180mg/dl 未満	1.00	1.00	1.00
180-199mg/dl	1.13(0.82-1.55)	1.12(0.75-1.68)	1.09(0.64-1.87)
200-219mg/dl	0.99(0.72-1.36)	1.14(0.76-1.71)	0.77(0.45-1.32)
220-239mg/dl	1.04(0.73-1.47)	1.12(0.73-1.71)	0.92(0.49-1.72)
240mg/dl 以上	1.29(0.88-1.87)	1.27(0.80-2.04)	1.26(0.66-2.38)
推定糸球体濾過量, ml/min/1.73m ² , 1 標準偏差増 ¹	1.07(0.96-1.20)	1.07(0.94-1.22)	1.09(0.90-1.30)
尿蛋白陽性 ⁶	2.08(1.18-3.66)	1.56(0.74-3.31)	3.00(1.23-7.32)

1 喫煙習慣、高血圧の有無、尿蛋白陽性の有無で調整

2 高血圧の有無、尿蛋白陽性の有無で調整

3 降圧薬服薬の有無、喫煙習慣、尿蛋白の有無で調整

4 喫煙習慣、尿蛋白の有無で調整

5 喫煙習慣、高血圧の有無、尿蛋白陽性の有無、コレステロール服薬の有無、閉経の有無で調整

6 喫煙習慣、高血圧の有無で調整

表 3. 各リスクファクターと脳卒中既往のない認知症との関連

	脳卒中既往のない認知症	
	脳卒中を伴う対照を含む	脳卒中を伴う対照を含まない
Body mass index ¹		
13.07 - 20.97kg/m ²	1.60(1.06-2.43)	1.54(1.01-2.35)
20.98 - 22.77kg/m ²	1.25(0.81-1.93)	1.23(0.79-1.93)
22.78 - 24.32kg/m ²	1.00	1.00
24.33 - 26.57kg/m ²	1.44(0.94-2.20)	1.39(0.90-2.14)
26.58 - 37.65kg/m ²	1.41(0.92-2.15)	1.38(0.90-2.12)
喫煙習慣 ²		
非喫煙(過去喫煙を含まない)	1.00	1.00
過去喫煙	0.70(0.44-1.10)	0.68(0.43-1.08)
現在喫煙	1.31(0.93-1.84)	1.34(0.95-1.90)
飲酒習慣 ¹		
非飲酒(過去飲酒を含まない)	1.00	1.00
過去飲酒	0.90(0.41-2.00)	0.92(0.41-2.06)
現在飲酒 エタノール 0-22g/日	1.21(0.65-2.26)	1.20(0.64-2.26)
現在飲酒 23-45g/日	0.83(0.49-1.41)	0.82(0.48-1.39)
現在飲酒 46g 以上/日	1.04(0.62-1.74)	1.11(0.65-1.88)
収縮期血圧, mmHg, 1 標準偏差増 ³	1.04(0.92-1.19)	1.04(0.91-1.19)
拡張期血圧, mmHg, 1 標準偏差増 ³	1.05(0.92-1.20)	1.06(0.93-1.21)
高血圧 ⁴	1.03(0.79-1.34)	1.07(0.82-1.40)
境界型糖尿病 ¹	0.95(0.60-1.50)	0.96(0.60-1.53)
糖尿病 ¹	1.16(0.71-1.88)	1.11(0.68-1.80)
上室性期外収縮 ¹	1.22(0.35-4.23)	1.35(0.37-4.83)
心房細動 ¹	1.99(0.65-6.10)	2.59(0.77-8.78)
ST-T 変化 ¹	0.78(0.46-1.30)	0.81(0.48-1.38)
高血圧及び動脈硬化性眼底変化 ¹	0.65(0.45-0.93)	0.71(0.49-1.02)
糖尿病性眼底変化 ¹	1.49(0.33-6.78)	1.38(0.30-6.30)
血清総コレステロール ⁵		
180mg/dl 未満	1.00	1.00
180-199mg/dl	1.12(0.75-1.66)	1.18(0.79-1.78)
200-219mg/dl	1.16(0.78-1.71)	1.17(0.78-1.74)
220-239mg/dl	1.11(0.73-1.70)	1.16(0.76-1.79)
240mg/dl 以上	1.27(0.81-1.99)	1.23(0.77-1.94)
推定糸球体濾過量, ml/min/1.73m ² , 1 標準偏差増 ¹	1.05(0.93-1.19)	1.05(0.93-1.19)
尿蛋白陽性 ⁶	1.58(0.77-3.24)	1.65(0.78-3.50)

1 喫煙習慣、高血圧の有無、尿蛋白陽性の有無で調整

2 高血圧の有無、尿蛋白陽性の有無で調整

3 降圧薬服薬の有無、喫煙習慣、尿蛋白の有無で調整

4 喫煙習慣、尿蛋白の有無で調整

5 喫煙習慣、高血圧の有無、尿蛋白陽性の有無、コレステロール服薬の有無、閉経の有無で調整

6 喫煙習慣、高血圧の有無で調整