

201418014B

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24～26年度総合研究報告書

研究代表者 山岸良匡

平成27(2015)年3月

目次

I. 総合研究報告

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

(資料) 平成 24 年度総括研究報告書

(資料) 平成 25 年度総括研究報告書

(資料) 平成 26 年度総括研究報告書

II. 研究成果の刊行に関する一覧表	37
--------------------------	----

III. 研究成果の刊行物・別刷	41
------------------------	----

[I] 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業）

総合研究報告書

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、介護保険データを多角的に活用し、これらを一体化させたデータベースを構築することにより、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て、茨城県及び秋田県の農村地区の住民のうち、要介護認知症の症例 591 人とその対照 1182 人を対象にコホート内症例対照研究を行った。その結果、従来のリスクファクターに加えて、血清炎症マーカーや抗酸化物質、脂肪酸分画、眼底所見などの新しいリスクファクターの検出が可能となり、若手研究者を中心に学会賞の受賞や論文文化を進めることができた。さらに本研究の特性を活かした統計モデルの開発に成功し、これを用いて血圧変動と要介護認知症の関連を実証した。

A. 研究目的

認知症は高齢者の介護を要する原因の21%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。介護予防10年戦略では要介護者比率の30%減少が目標に掲げられ、平成19年の新健康フロンティア戦略においても、また平成26年の認知症施策推進総合戦略（新オレンジプラン）においても、認知症の発症予防を推進する方針が明確に打ち出されている。こうしたなかで、認知症の一次予防に関する情報が国民、保健医療担当者の双方から切望されているにも関わらず、日本人でのエビデンスは限られている。

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た。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、特定健康診査や介護保険などのデータの多角的な利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ものと期待される。さらに、本研究から認知症予防のための疫学研究手法を確立し、新しい分析手法などを開発することなどにより、他

のコホート研究への応用に繋げることも目的とした。

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、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591人と、その対照1182人の合計1773人である。過去の健診所見（血圧、糖尿病、脂質、喫煙等）、血清測定項目（炎症マーカー、抗酸化物質、脂肪酸分画等）、心電図所見、眼底所見、栄養調査等のデータと、介護保険データなど既存のデータを多角的に利用したデータベースを構築し、介護認定された認知症をエンドポイントとし、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、地域を1:2でマッチさせて無作為に選び出した。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。各リスクファクターと要介護認知症発症との関連を、条件付多重ロジスティックモデルを用いて分析した。その際に脳卒中の有無別にわけた分析をあわせて行った。

さらに、本研究の繰り返し測定データの特長を活用した統計分析モデルの開発を行い、そのモデルを適用した。

これら症例・対照の選出に当たっては、

ベースライン調査のサンプルサイズにあわせて、可能な限り欠損の少ないデータベースを、それぞれの検査・調査項目ごとに複数構築し、サンプルサイズを重視したデータベース設計を行った。したがって、実際の症例・対照数は説明変数により異なる。また、コホート内症例・対照研究ではなく通常のコホート研究のデザインでの分析を行うためのデータベース構築など、各種のデータベース整備をあわせて行った。

（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

炎症マーカーである血清高感度CRPは脳卒中を伴う要介護認知症との関連が認められ、最も低い四分位に対する最も高い四分位のオッズ比（95%信頼区間）は2.72（1.12-6.64）と有意であった（Chei CL, et al. Atherosclerosis 2014）。

抗酸化物質である血清コエンザイム Q10 の高値と要介護認知症との間に有意な負の関連が認められ、最も低い四分位に対する最も高い四分位の多変量調整オッズ比は 0.23 (0.06-0.86) であった (Yamagishi K, et al. Atherosclerosis 2014)。

同じく抗酸化物質のビタミン E 類である α トコフェロール、 γ トコフェロールについては、 α トコフェロール/コレステロール比において負の傾向を示したものの有意でなく、関連は概して弱かった (山岸, 他. 第 84 回日本衛生学会学術総会, 2014)。

眼底変化に関しては、高血圧性眼底変化又は動脈硬化性眼底変化を有する者のオッズ比は、有しない者に比べ 1.61 (1.00-2.59) と有意であった (陣内, 他. 第 25 回日本疫学会学術総会, 最優秀演題賞受賞)。

血清脂肪酸については、多価不飽和脂肪酸である α リノレン酸が、血清、食事ともに比較的強い負の関連を有した。また血清エイコサペンタエン酸の低値が要介護認知症のリスクを高める可能性が示された。

そのほか、中間解析の段階において、主なリスクファクターとして、喫煙、高血圧、尿蛋白、高コレステロール血症、糖尿病及び女性の body mass index の低値が要介護認知症と関連する可能性が認められた。また食事調査の結果からは、食物繊維の摂取が認知症リスクと負の関連を示す可能性がある。

このうち高血圧については、長期追跡データの特性を活かし、若手統計学者の参画を得て、繰り返し測定データを活用

した統計モデルを新たに開発し、血圧変動についてこのモデルへの適用を試みた。その結果、特に降圧剤服薬者において拡張期血圧値の経年的な上昇が要介護認知症リスクに促進的に作用することが認められた (池田, 他. 第 84 回日本衛生学会学術総会, 2014. 若手優秀演題賞受賞)。本研究は血圧以外のリスクファクターについても繰り返し測定がなされているものがあり、新たな統計モデルへの適用が可能となった。

D. 考察

本研究は、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、介護保険データを多角的に活用し、これら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。認知症の一次予防に関する情報が国民、保健医療担当者の双方から切望されているにも関わらず、日本人でのエビデンスは極めて限られており、本研究は、従来の基本健診・特定健診検査項目に加えて、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から明らかにするものと位置づけられる。その結果、従来のリスクファクターに加えて、血清炎症マーカーや抗酸化物質、脂肪酸分画、眼

眼底所見などの新しいリスクファクターの検出が可能となり、若手研究者を中心に学会賞の受賞や論文文化を進めることができた。さらに本研究の特性を活かした統計モデルの開発に成功し、これを用いて血圧変動と要介護認知症の関連を実証した。本研究データベースや新しい統計手法をさらに活用して認知症の一次予防に関する情報を蓄積することにより、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。さらに、特定健康診査・介護保険データベースの多角的な有効活用のモデルケースとして、この研究フレームをより大規模なコホート研究に応用することにより、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ものと期待される。

E. 結論

過去の調査・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、分析を行った。従来のリスクファクターに加えて、血清炎症マーカーや抗酸化物質、脂肪酸分画、眼底所見などの新しいリスクファクターの検出が可能となり、若手研究者を中心に学会賞の受賞や論文文化を進めることができた。さらに本研究の特性を活かした統計モデルの開発に成功し、これを用いて血圧変動と要介護認知症の関連を実証した。

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. 知的所有権の取得状況
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

(資料) 平成 24 年度総括研究報告書

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

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。

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、

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フェELLOW
(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	全認知症	症例	
			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)

(資料) 平成 25 年度総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業）
統括研究報告書
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

本研究では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構築し、要介護認知症の予防に役立つ健診検査・生活指導項目を明らかにする。本年度は、従来の健診項目に加え先行研究では分析し得なかった項目（心電図、眼底、腎機能等）について、従来の症例対照研究用のデータセットに加えて、ベースライン時年齢が40歳から69歳までの通常のコホートによるデータベースを構築し、古典的な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、腎機能所見と要介護認知症発症との関連をCoxのハザードモデルを用いて分析した。血圧、飲酒、糖尿病に加えて、心電図ST-T変化や高血圧性眼底変化、糸球体濾過量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。その他、当該データベースの繰り返し測定データの特性を活かし、長期的なリスクファクターの変動を考慮した分析を試行的に開始した。これらを併せ、若手研究者を中心としたライティンググループにより、最新のデータベースをもとに血清高感度CRPと認知症発症との関連など、2報の論文を投稿した。その他のテーマについても論文作成に着手している。

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、認知症の一次予防に関する情報が国民、保健医療担当者の双方から切望されている。しかしながら、日本人でのエビデンスは極めて限られており、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喫緊の課題である。

本研究の先行研究として、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る認知症の新しい危険・抑制因子の探求を行った。それにより、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。

本研究は、追跡期間を延長し、過去の調査では例数の不足から不確定であった要因を確定するとともに、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。

先行研究において、ベースライン時の年齢が低いほうが認知症とリスクファクターの関連が検出しやすいことが明らかになったため、ベースライン時年齢を40歳から70歳に限定したデータベースを構築し分析を行った。その際、ベースライン情報が概ね揃っている分析項目については、コホート内症例対照研究の手法を用いるよりも通常のコホート研究の手法を用いた方が、統計学的検出力が向上するため、新たにコホート研究用の分析データベースを整備し、前年度は分析できなかった心電図項目（心房細動、ST-T変化）、眼底変化（高血圧性変化、糖尿病性変化）及び腎機能指標（推定糸球体濾過量、尿蛋白）を含めた粗解析を行うこととした。特に本研究の特徴として、経年的に健診を受診した参加者については繰り返し測定した健診項目があるため、繰り返し測定データを用いた分析手法に堪えうるデータベースを作成した。繰り返し測定データを用いた研究としては、血圧変動について磯分担研究者が解析を行った（分担研究報告書を参照）。

B. 研究の対象と方法

秋田県及び茨城県の2集団における1983年から2005年までの健診受診者（年間約5000人）のうち、観察期間中の健診

の初回受診年をベースラインとした、ベースライン年齢が40歳から70歳までの対象者9454人を追跡した。1999年から2012年度までに介護保険認定を受けた認知症の発症をエンドポイントとし、因果の逆転の影響を防ぐため、ベースラインから5年以内に発症した症例を除く214人を同定した。症例の同定には認知症高齢者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。

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を、Coxの比例ハザードモデルを用いて解析した。解析ソフトはSAS9.1を使用した。

それぞれの健診所見としては、ベースライン時におけるBody Mass Index（連続量）、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）、収縮期血圧（連続量）、降圧剤服用、糖尿病（正常血糖、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）、血清総コレステロール値（連続量）、心房細動、心電図ST-T変化、高血圧性眼底変化（Scheie分類の高血圧性変化1度以上又は動脈硬化性変化1度以上）、糖尿病性眼底変化（Scott分類の1度以上）、推定糸球体濾過量（連続量）、尿蛋白（+以上）と要介護認知症発症との関連を、性・年齢を調整したハザード比を算出した。ただ

し、推定糸球体濾過量については、推定式に年齢を含むため、性別のみの調整とした。さらに、要介護認知症を認知症発症以前の脳卒中の有無別に分けた分析をあわせて行った。推定糸球体濾過率 (eGFR) の算出には、血清クレアチニンの値を用い、Jaffe法による測定値から0.2を減じた値を酵素法換算値とした上で、日本腎臓学会の推定式：糸球体濾過量 (ml/min/1.73m²)=194×血清クレアチニン^{-1.094}×年齢^{-0.287} (女性では×0.739) の式を用いて算出した。

(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

認知症の症例は426例であり、そのうち脳卒中既往を伴う認知症は137例、脳卒中既往を伴わない認知症は289例であった。ベースライン時の認知症例と非症

例の健診所見の粗平均値や有病率を表1に示した。

これらのリスクファクターと認知症発症の関連を、全認知症と脳卒中既往の有無別に分けた認知症のそれぞれについて分析した (表2)。年齢は認知症の強い危険因子であり、脳卒中の有無によらず、1歳当たり約2割リスクが増加した。性別は脳卒中既往のある脳卒中に限り男性で有意なリスクの増加が見られた。飲酒は過去飲酒、現在飲酒とも脳卒中既往を伴う認知症でリスクの増大が見られた。収縮期血圧の1標準偏差増加あたりの脳卒中既往を伴う認知症のハザード比は1.20、高血圧治療は1.89といずれも有意であったが、脳卒中を伴わない認知症では関連はなかった。一方糖尿病は脳卒中を伴わない認知症でハザード比が1.62と有意であったが、脳卒中を伴う認知症では有意でなかった。心電図所見ではST-T変化と脳卒中既往を伴う認知症との間に有意な正の関連が認められた。高血圧性眼底変化についても脳卒中を伴う認知症においてハザード比が2.13と有意であった。糸球体濾過量と認知症との関連は検出できなかったが、糸球体濾過量の計算式には年齢の項があるため、過調整となった可能性がある。表には示さないが、年齢を調整しなかった場合のハザード比は、脳卒中既往の有無を問わず、1標準偏差増加あたり約0.6と強い負の関連が認められた。Body mass index、喫煙、血清総コレステロール値、心房細動、尿蛋白と認知症との関連は認められなかったが、これらには認知症発症例数の少ないものがあり (たとえば心房細動からの認知症発症

は3例、糖尿病性網膜症からは2例)、そのために関連が検出されなかった可能性がある。

D. 考察

本研究において、1983年から2005年をベースラインとし、通常のコホート研究の手法を用いた粗解析を行った結果、脳卒中既往のある認知症については、男性、飲酒、血圧、心電図ST-T変化、高血圧性眼底変化が検出された。これらは従来指摘されている脳卒中のリスクファクターと符合しており、これらのリスクファクターが脳卒中を介して認知症発症に関連していることが示された。一方、脳卒中の強いリスクファクターである糖尿病については、脳卒中を伴う認知症では検出されず、認知症を伴わない認知症において有意な関連が認められた。この点を含め、昨年のコホート内症例対照研究の手法を用いた分析とは一部異なる結果も見られているが、分析デザインの違い(コホート研究とコホート内症例対照研究)、分析手法の違い(比例ハザードモデルと多重ロジスティックモデル)、調整変数の違い、集計年度の違い、マッチング法の違い、症例数の集積などに起因するものと考えられる。特に、今回の粗解析では、ベースライン年数を長期間とっており、この間の変動等については考慮していない。今後、個々のリスクファクターについて丁寧な分析を行うとともに、磯分担研究者らが担当する繰り返し測定データを用いた分析などにより、測定時期の違いやその間の変動を考慮した分析を必要に応じて行う予定で

ある。

今回、新たに心電図、眼底、腎機能の情報を含めたデータベースが整備され、これらを新たに含めた分析を行った。その結果、心電図ST-T変化や高血圧性眼底変化と脳卒中を伴う認知症との間に強い正の関連が、また脳卒中既往の有無を問わず、糸球体濾過量と認知症との間に強い負の関連が認められた。糸球体濾過量に関しては年齢調整により関連は消失したが、糸球体濾過量の推定式に年齢項が含まれるため、過調整の可能性も否定できない。現在特定健康診査に含まれない、心電図、眼底、クレアチニンの各項目の有用性を示唆する新たな知見と位置づけられる。今後これらについても詳細な検討を行う必要がある。また、今回は有意な関連が検討されなかった心房細動や糖尿病性変化についても、症例数の集積によっては関連が検出される可能性があり、今後分析方法を検討していきたい。

E. 結論

高血圧、飲酒、糖尿病が認知症の重要なリスクファクターである可能性に加え、心電図ST-T変化や高血圧性眼底所見、糸球体濾過量が認知症のリスクファクターとして検出された。前年度の検討においても血圧・糖尿病の重要性が確認されており、今回新しく構築したデータベースを用いた粗解析結果においてもそれらの重要性を再確認できた。また、当該データベースの繰り返し測定データの特性を活かし、長期的なリスクファク

ターの変動を考慮した分析を試行的に開始した。今後も引き続き新たな認知症発症を追加同定し、データセットを拡充・完成させ、これまでに個別に整備したデータベースとあわせて総合的な最終解析を行い、研究を統括する。また、これまでに論文投稿中ないし論文作成に着手しているテーマに加え、新たに着手可能なテーマについて論文化を進める予定である。

堀 幸 大阪大学大学院
久保佐智美 大阪大学大学院
石橋 美佳 大阪大学大学院

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

3. 論文発表

なし

4. 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

謝 翠麗 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 大阪大学大学院・准教授
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 獨協医科大学・助教
丸山 広達 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・特任助教