

## 70歳、80歳、90歳の高齢者の歯・口腔の状態が健康長寿に及ぼす影響についての前向きコホート研究

### 70歳の3年後追跡調査による認知機能と生活習慣病の検討

研究分担者： 神出 計、新井康通、石崎達郎、楽木宏実

研究要旨：高齢者長期縦断疫学研究であるSONIC研究の70(±1)歳 対象者で3年後に追跡調査を行えた対象者の認知機能と生活習慣病の関連性を解析した。これまでの断面解析で関連を認めていた収縮期血圧値とMOCA-Jで評価した認知機能との有意な関連性は、3年後のMOCA点数で検討した場合、高血圧単独では明らかな関連性を認めなかったものの、高血圧と糖尿病を合併した場合に両方を有さない対象に比較して3年後のMOCA-J得点が有意に低いことが明らかとなった。本知見は生活習慣病と認知機能障害との密接な関係を縦断データで裏付けた大変意義深い研究成果である。

神出 計：大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻  
教授

新井康通：慶応義塾大学医学部 百寿総合研究センター 専任講師

石崎達郎：東京都健康長寿医療センター研究所  
研究部長

楽木宏実：大阪大学大学院医学系研究科  
老年・総合内科学 教授

#### A．研究目的

我が国のヘルスプロモーション施策である健康日本21第2次に示された今後の方針の第一に健康寿命の延伸が挙げられている。そのため健康長寿の要因解明が必要である。そこで我々は一般住民の高齢者を対象に長期縦断疫学研究(SONIC: Septuagenarians, Octogenarians, Nonagenarians Investigation with Centenarians を2010年より開始した。本研究では70(±1)歳、80(±1)歳、90(±1)歳、100歳以上を対象に、各年代を3年ごとの追跡調査を行い、医学、歯学、心理・社会的側面を調査し、高齢者を多面的に調べ健康長寿の要因を明らかにする研究である。本SONIC研究は最初の登録が完了し、3年後の追跡(第二波調査)が平成27年度で終了した。今回は健康寿命を最も脅かすと考えられる認知機能低下に着目し、認知機能低下に関連が深いと考えられている高血圧や糖尿病などの生活習慣病が、3年後の認知機能低下に及ぼす影響を70(±1)歳の前期高齢者群を対象に

検討した。なお本70(±1)歳の対象者は先に行った我々の解析において収縮期血圧(SBP)が軽度認知機能障害まで反映するとされる MOCA-J に対して有意な関連性、つまり SBP 高値では MOCA-J が低下する関連性が認められた年齢群である(文献1)。

#### B．研究方法

本年度は第一波調査に参加した70(±1)歳すべての対象者(1000名)に追跡調査参加の連絡をし、3年後の会場での追跡調査に参加した対象者(632人)における3年後の MOCA-J データに及ぼす影響因子を第一波調査時の生活習慣病、特に認知症に影響するとされる高血圧と糖尿病に注目し関連を解析した。以下に具体的な分析手順を示す。

1. ベースラインと3年後追跡時の特性を比較  
収縮期血圧、拡張期血圧、脈圧、高血圧・糖尿病・脂質異常症の割合、認知機能など
2. ベースラインの高血圧・糖尿病・血圧レベル・降圧薬内服別に3年後追跡時の認知機能を比較
3. 3年後追跡時の認知機能低下に対する危険因子を検討  
3年後追跡時の MoCA-J 合計点を従属変数とし、ベースラインの高血圧・糖尿病などを独立変数とした重回帰分析を行う  
統計学的解析 統計ソフトは、SPSS ver.22.0 for windows8.1、有意水準は0.05未満とした。  
ベースラインと追跡時の調査には、対応ある t 検定、

マクネマー検定、3群以上の平均値の比較には共分散分析、認知機能を従属変数とした重回帰分析を行った。

(倫理面への配慮)

本SONIC研究の医学調査は、大阪大学全学倫理審査委員会、東京都健康長寿医療センター倫理審査委員会の承認を受けており、対象者から書面による同意を得て行っている。

## C . 研究結果

表 1 に示した通り、高血圧、脂質異常症の割合は 3 年後有意に増加した。MOCA-J 得点は明らかな変化を認めなかった。

図 1 に示した通り、高血圧や糖尿病を有する対象者では有しない対象者より有意に MOCA-J 得点が低く、両方有しない対象者の MOCA-J 点数が最も高く、両方有する場合は最も低いことが明らかとなった。なお脂質異常症と認知機能低下には有意な関連を認めなかった。さらに表 2 に示した通り重回帰分析を行うと、高血圧、糖尿病、それらの合併は 3 年後の認知機能低下に対する独立した有意な関連要因であることが示された。

## D . 考察

本研究結果より 70 歳程度の前期高齢者では高血圧、糖尿病、その合併は 3 年後の認知機能低下のリスクとなることが明らかとなった。今後はそれぞれの管理状態やさらに血圧や血糖・HbA1c の管理下限値などと認知機能の関連性を明らかにし、それぞれの疾患治療ガイドラインなどの参考になるエビデンスにつながる解析が望まれる。

## E . 結論

70 歳程度の前期高齢者では高血圧、糖尿病、その合併は 3 年後の認知機能低下のリスクとなることが明らかとなった。

## H . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

## F . 健康危険情報

該当なし

## 主な共同研究者

杉本 研 大阪大学大学院医学系研究科  
老年・総合内科学

小黒亮輔 同上

横山世理奈 同上

樺山 舞 大阪大学大学院医学系研究科  
保健学専攻

龍野洋慶 同上

## [参考文献]

- 1). Ryuno H, **Kamide K**, Gondo Y, Nakama C, Oguro R, Kabayama M, Kawai T, Kusunoki H, Yokoyama S, Imaizumi Y, Takeya M, Yamamoto H, Takeda M, Takami Y, Itoh N, Yamamoto K, Takeya Y, Sugimoto K, Nakagawa T, Ikebe K, Inagaki H, Masui Y, **Ishizaki T**, Takayama M, **Arai Y**, Takahashi R, **Rakugi H**. Differences in the Association between High Blood Pressure and Cognitive Functioning among the General Japanese Population Aged 70 and 80 Years: The SONIC Study. *Hypertens Res* 2016.(in press)

## G . 研究発表

### 1 . 論文発表

- 1). Ryuno H, **Kamide K**, Gondo Y, Nakama C, Oguro R, Kabayama M, Kawai T, Kusunoki H, Yokoyama S, Imaizumi Y, Takeya M, Yamamoto H, Takeda M, Takami Y, Itoh N, Yamamoto K, Takeya Y, Sugimoto K, Nakagawa T, Ikebe K, Inagaki H, Masui Y, **Ishizaki T**, Takayama M, **Arai Y**, Takahashi R, **Rakugi H**. Differences in the Association between High Blood Pressure and Cognitive Functioning among the General Japanese Population Aged 70 and 80 Years: The SONIC Study. *Hypertens Res* 2016. (in press)
- 2). Morris BJ, Chen R, Donlon TA, Evans DS, Tranah GJ, Parimi N, Ehret GB, Newton-Cheh C,

- Seto T, Willcox DC, Masaki KH, **Kamide K**, Ryuno H, Oguro R, Nakama C, Kabayama M, Yamamoto K, Sugimoto K, Ikebe K, Masui Y, **Arai Y**, **Ishizaki T**, Gondo Y, **Rakugi H**, Willcox BJ. *Association analysis of FOXO3 Longevity Variants with Blood Pressure and Essential Hypertension. Am J Hypertens* 2015. (in press)
- 3). Takeshita H , Ikebe K , Gondo Y , Inagaki H , Masui Y , Inomata C , Mihara Y , Uota M , Matsuda K , **Kamide K** , Takahashi R , **Arai Y** , Maeda Y Association of occlusal force with cognition in independent older Japanese people. *J Dent Res* 2016 (in press)
  - 4). Yoshinaka M , Ikebe K , Uota M , Ogawa T , Okada T , Inomata C , Takeshita H , Mihara Y , Gondo Y , Masui Y , **Kamide K** , **Arai Y** , Takahashi R , Maeda Y. Age and sex differences in the taste sensitivity of young adult , young-old and old-old Japanese. *Geriatr Gerontol Int* 2015 (in press).
  - 5). Takeshita H, Ikebe K , Kagawa R , Okada T , Gondo Y , Nakagawa T, Ishioka Y , Inomata C , Tada S , Matsuda K , Kurushima Y , Enoki K , **Kamide K** , Masui Y , Takahashi R , **Arai Y** , Maeda Y. Association of personality traits with oral health-related quality of life independently of objective oral health status: A study of community-dwelling elderly Japanese. *J Dent* 43:342-349:2015.
  - 6). Kabayama M, Mikami H, **Kamide K**. Factors associated with risk for assisted living among community-dwelling older Japanese. *Arch Gerontol Geriatr* 2016. (in press)
  - 7). 小園麻里菜, 榎藤恭之, 小川まどか, 石岡良子, 増井幸恵, 中川 威, 田淵 恵, 立平起子, 池邊一典, **神出 計**, **新井康通**, **石崎達郎**, 高橋龍太郎. 余暇活動と認知機能との関連 地域在住高齢者を対象として 老年社会科学 2016. (in press)
- ## 2 . 学会発表
- 1). Ryuno H , **Kamide K** , Gondo Y , Nakama C , Oguro R , Kabayama M , Ikebe K, Masui Y , Inagaki H, **Ishizaki T**, **Arai Y** , **Rakugi H** : Effects of Anti-hypertensive Medication on Cognitive Function in Older Subjects: The SONIC Study The International Association of Gerontology and Geriatrics European Region 8th Congress April 23-26, 2015 Dublin, Ireland
  - 2). Ryuno H , **Kamide K** , Gondo Y , Oguro R , Nakama C , Ikebe K , Masui Y , **Ishizaki T** , **Arai Y** , **Rakugi H** Association between Hypertension and Cognitive Function in Age 70 and 80 Years from Japanese SONIC Study The International Association of Gerontology and Geriatrics European Region 8th Congress April 23-26, 2015 Dublin, Ireland
  - 3). **Kamide K** , Ryuno H , Oguro R , Nakama C , Yokoyama S , Kabayama M , Takeya M , Takeda M , Takami Y , Itoh N , Takeya Y , Yamamoto K , Sugimoto K , **Rakugi H** Association of Longevity Gene Polymorphism , FOXO3A SNP , with Hypertension in Japanese Older Subjects -SONIC Study- 第 37 回日本高血圧学会総会 平成 27 年 10 月 愛媛
  - 4). 清重映里, 樺山 舞, 龍野洋慶, 福崎円香, **神出 計**: 地域在住高齢者の介護認定と疾病の関連 (SONIC 研究) 第4回日本公衆衛生看護学会学術集会 平成28年1月 東京
  - 5). 龍野洋慶, **神出 計**, 樺山 舞, 渡邊智絵, 奈古由美子, 福崎円香, 清重映里, 小黒亮輔, 中間千香子, 横山世理奈, 杉本 研, 池邊一典, 榎藤恭之, **楽木宏実**: 塩分チェックシートを用いた高齢期における高血圧と塩分摂取状況との関連 (SONIC 研究) 第4回臨床高血圧フォーラム 平成27年5月 福岡
  - 6). 龍野洋慶, **神出 計**, 榎藤恭之, 小黒亮輔, 中間千香子, 樺山 舞, 池邊一典, **新井康通**, **石崎達郎**, **楽木宏実**: 高齢者における高血圧と認知機能との関連 -服薬アドヒアランスの影響: SONIC 研究 - 第57回日本老年医学

会学術集会 平成27年6月 横浜

- 7). 福崎円香, **神出 計**, 樺山 舞, 龍野洋慶, 奈古由美子, 池邊一典, **石崎達郎**, **新井康通**, 榎藤恭之, **楽木宏実**: 高齢者における飲酒と血圧の関連 (SONIC 研究) 第57回日本老年医学会学術集会 平成27年6月 横浜
- 8). 龍野洋慶, **神出 計**, 榎藤恭之, 小黒亮輔, 中間千香子, 横山世理奈, 中川 威, 樺山 舞, 杉本 研, 池邊一典, **新井康通**, 増井幸恵, **石崎達郎**, **楽木宏実**: 高齢者における高血圧と認知機能との関連 - 服薬アドヒアランスの影響: SONIC 研究 - 第51回日本循環器病予防学会学術集会 平成27年6月 大阪
- 9). 福崎円香, **神出 計**, 樺山 舞, 龍野洋慶, 奈古由美子, 清重映里, 中間千香子, 小黒亮輔, 杉本 研, 池邊一典, **石崎達郎**, **新井康通**, 榎藤 恭之, **楽木宏実**: 高齢者における飲酒と血圧の関連 (SONIC 研究) 第51回日本循環器病予防学会学術集会 平成27年6月 大阪
- 10). 樺山 舞, **神出 計**: 地域在住後期高齢者の客観的身体活動量と社会活動の実態 第18回日本地域看護学会学術集会 平成27年8月 横浜
- 11). 龍野洋慶, **神出 計**, 中間千香子, 樺山舞, 小黒亮輔, 横山世理奈, 武田昌生, 伊東範尚, 鷹見洋一, 竹屋美幸, 竹屋 泰, 山本浩一, 杉本 研, **楽木宏実**: 高齢期における動脈硬化進展リスクの検討-SONIC 研究3年間の追跡調査からの知見- 第38回日本高血圧学会総会 平成27年10月 愛媛
- 12). 龍野洋慶, **神出 計**, 榎藤恭之, 小黒亮輔, 中間千香子, 樺山 舞, 池邊一典, **新井康通**, **石崎達郎**, **楽木宏実**: 70歳前期高齢者における高血圧と認知機能低下との関連 -SONIC 研究3年間の追跡調査からの知見- 第26回日本老年医学会近畿地方会 平成27年11月 京都

表1. 各種パラメータの変化（3年後）

	ベースライン	3年後追跡	Changes
性別 (男性), %	47.2	49.7	2.5
高血圧症, %	65.8	72.2	6.4**
降圧薬内服, %	41.1	46.5	5.4***
収縮期血圧, mmHg	140.1 ± 18.2	137.0 ± 18.1	-1.7 ± 17.6*
拡張期血圧, mmHg	79.4 ± 10.7	77.3 ± 10.8	-1.6 ± 10.0***
脈圧, mmHg	60.8 ± 14.5	59.7 ± 14.4	-0.0 ± 14.4
糖尿病, %	18.8	19.1	0.3
うち高血圧症の合併, %	74.0	78.5	4.5

	ベースライン	3年後追跡	Changes
MoCA-J 合計点 (0-30)	23.9 ± 3.1	24.1 ± 3.1	0.2 ± 2.9
BMI, kg/m <sup>2</sup>	22.8 ± 2.9	23.0 ± 3.0	0.13 ± 1.5*
脂質異常症, %	64.1	72.1	8.0***
TCHO, mg/dl	212.0 ± 36.1	206.0 ± 34.3	-6.1 ± 48.8**
LDL-c, mg/dl	123.2 ± 29.9	118.2 ± 30.8	-5.0 ± 26.9***
HDL-c, mg/dl	63.2 ± 16.0	59.6 ± 14.9	-3.6 ± 8.6***
TG, mg/dl	130.2 ± 73.6	142.2 ± 85.5	12.1 ± 80.5***

Paired t-test and McNemar test were used.

\*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001

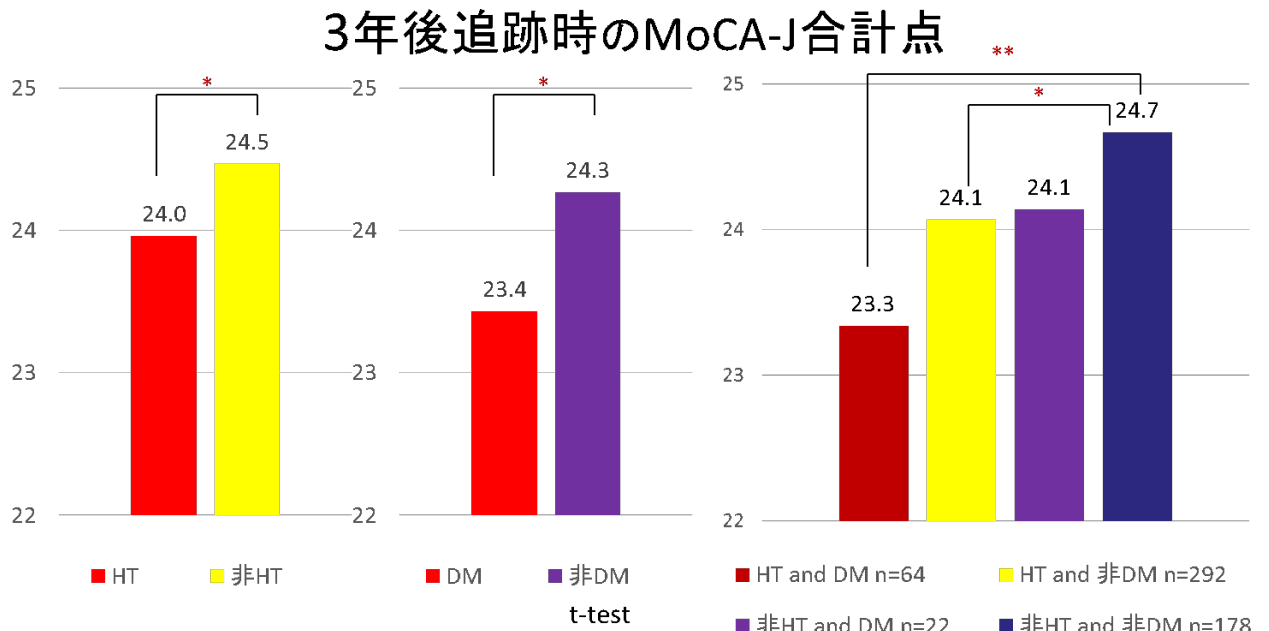
**表2. 3年後の MOCA-J 点数に対する関連因子  
重回帰分析**

	標準化 偏回帰係数	Model 1	Model 2	Model 3	Model 4
高血圧と糖尿病合併	<b>-0.10*</b>	<b>-0.12*</b>			
高血圧	<b>-0.08*</b>		<b>-0.09*</b>		
糖尿病	<b>-0.09*</b>		-0.07	<b>-0.12*</b>	-0.07
収縮期血圧	-0.06			-0.04	
脈圧	<b>-0.09*</b>				-0.083

\*p<0.05

Model 1~4: 性別、脂質異常症、BMI、喫煙、過度な飲酒、教育歴を調整  
収縮期血圧、脈圧; 10mmHg上昇当り

図1 . 高血圧・糖尿病の有無と3年後の認知機能



- 3年後追跡時の認知機能は有意に低下 \*p<0.05 \*\*p<0.01 ANCOVA
- 高血圧と糖尿病を合併する場合、認知機能は有意に低下 (性別、脂質異常症で調整)