

高齢期の体格・代謝性疾患の組み合わせと認知症リスク

研究分担者 横道洋司 山梨大学大学院医工農学総合研究部社会医学講座 准教授

研究要旨

本研究は、日本老年学的評価研究コホートで、体型（肥満、痩せ）と代謝性疾患（糖尿病、高血圧、脂質異常症）が認知症発症リスクに与える影響を比較した。このコホートでは、認知症を有さない高齢者 3,696 人を平均 5.8 年フォローした。338 人が認知症を発症した。有意に認知症発症リスクとなっていたのは糖尿病（調整済みハザード比 [aHR]=2.22 [男性]、2.00 [女性]）、女性の痩せ（aHR=1.72）、男性の痩せ+脂質異常症（aHR=4.15）、女性の痩せ+高血圧（aHR=3.79）であった。また Body mass index が小さいほど認知症リスクは有意に上昇していた。

A. 研究目的

糖尿病は、アルツハイマー病、脳血管性認知症のリスクとされる¹⁻⁵⁾。高齢期の高血圧^{6,7)}、脂質異常症⁸⁾、肥満が認知症リスクとなるについては結論が出ていない⁹⁾。

近年米国¹⁰⁾、オランダ¹¹⁾、韓国¹²⁾、日本¹³⁾から高齢期に痩せていることが寿命を縮めると報告された。アジア人の痩せは、栄養不足¹⁴⁾、運動不足¹⁵⁾が原因の一因とされている。痩せた高齢者の健康リスクに関するエビデンスが必要である。

平成 28 年度の国民健康・栄養調査報告（2017 年）によれば、高齢者で肥満の割合は男女とも増加している¹⁶⁾。また痩せていることのリスクがこの報告で注意喚起されるようになった。

山梨県の「健やか山梨 2 1（第 2 次）」（2013 年）¹⁷⁾では、中年世代の肥満の割合が 23–29%と報告されたことを受け、5 年間で 15%以下にすることを目標に掲げている。70 歳以上の山梨県民は 1 日あたり平均歩数が 3,000–3400 歩に留まることから、同計画は運動する機会の保持増進を強調している。

中年期の肥満は認知症リスクである一方、高

齢期のそれは認知症発症に抑制的に働く^{18,19)}という Obesity Paradox が海外で論じられている。日本人からのこれに関するエビデンスはまだ無い。本研究は、高齢期に肥満や痩せ、代謝性疾患を有することと認知症リスクとの関連を比較することを目的とした。

B. 研究方法

日本老年学的評価研究に 2010 年より参加している高齢者の中で、2010 年の住民健診と突合できた愛知県常滑市・南知多町の、65 歳以上の介護保険の給付を受けておらず、認知症が無い住民を対象とした。対象者は無作為抽出された。

糖尿病、高血圧、脂質異常症は服薬状況と、それぞれ HbA1c \geq 6.5%（48 mmol/mol）²⁰⁾、収縮期/拡張期血圧 \geq 140/90 mmHg²¹⁾、LDL コレステロール \geq 140 mg/dl・HDL コレステロール $<$ 40 mg/dl・中性脂肪 \geq 150 mg/dl²²⁾により定義した。肥満、痩せはそれぞれ Body mass index (BMI) \geq 25 kg/m²、 $<$ 18.5 kg/m²により定義した^{23,24)}。認知症に伴う介護保険の給付を受給する際の主治医の意見書と認知症高齢者の日常生活自立度が II a から IV であることで認知症を定義した。

生存時間解析として、年齢、脳卒中の既往、

学歴、収入、家族の数、婚姻状況、友人と定期的に会う頻度を調整したハザード比 (HR) を計算した。感度分析としてこれらの共変量から脳卒中の既往を除いた HR も計算した。代謝性疾患の組み合わせ別の認知症発症率 (/100 人年) を計算した。BMI カテゴリの増減に伴う認知症発症率に付いて、トレンド検定を行った。解析ソフトは SAS version 9.4 (SAS Institute, NC, USA) を用い、p 値<0.05 を統計学的に有意とした。検定は両側検定である。

本研究は、ヘルシンキ宣言に従う倫理委員会の承認の下実施された (千葉大学大学院医学研究院, 2493; 山梨大学大学院医学域, 18150)。インフォームド・コンセントが書面によりすべての参加者または法的な擁護者から提出された。研究の倫理上問題は無い。常滑市、南知多町の担当者から市町名公表の許可を得た。

C. 研究結果

表 1. 研究対象となった高齢者の特徴

変数 [†] (n=3,969)	
男性, n (%)	1,582 (42.8)
年齢, 歳	73.4 (5.8)
フォローアップ期間, 年	5.8 (1.3)
認知症の発症, n (%)	338 (9.2)
BMI ≥30 kg/m ² , n (%)	69 (1.9)
BMI 25–29.9 kg/m ² , n (%)	753 (20.4)
BMI 18.5–24.9 kg/m ² , n (%)	2,596 (70.2)
BMI <18.5 kg/m ² , n (%)	278 (7.5)
糖尿病を持つ, n (%)	273 (7.4)
高血圧を持つ, n (%)	666 (18.0)
脂質異常症を持つ, n (%)	1,713 (46.4)
脳卒中の既往, n (%)	51 (1.4)

[†]表示が無い変数は平均 (標準偏差)

BMI, body mass index.

表 1 に研究対象者の特徴を示す。対象者 3,969 人の平均年齢は 73 歳、肥満者の割合は 22.3%、痩せの割合は 7.5%、糖尿病の有病は 7.4%、高血圧の有病は 18.0%、脂質異常症の有病は 46.4%、脳卒中の既往は 1.4%であった。その中で 338 人が認知症を発症した。

表 2 に調整済みの HRs を示す。統計学的に有意なリスクファクターは、男女で糖尿病の有病と女性の痩せであった。脳卒中の既往による調整を除いた感度分析においても、糖尿病に対する調整済み HR (95% CI)= 2.21 (1.26–3.88, 男性)、2.00 (1.07–3.74, 女性)、女性の痩せに対する調整済み HR (95% CI)=1.73 (1.06–2.83)と、男女で糖尿病が、女性で痩せが有意に認知症リスクとなっていた。

表 2. 日本老年学的評価研究コホート 2010 による代謝性疾患の認知症ハザード比

代謝性疾患	調整済みハザード比 [†]
男性	
糖尿病	2.22 (1.26–3.90)
高血圧	0.56 (0.29–1.10)
脂質異常症	1.30 (0.87–1.94)
BMI ≥30 kg/m ²	0.91 (0.13–6.64)
BMI 25–29.9 kg/m ²	0.73 (0.42–1.28)
BMI 18.5–24.9 kg/m ²	Ref
BMI <18.5 kg/m ²	1.04 (0.51–2.10)
女性	
糖尿病	2.00 (1.07–3.74)
高血圧	1.05 (0.64–1.71)
脂質異常症	0.73 (0.49–1.08)
BMI ≥30 kg/m ²	0.61 (0.09–4.43)
BMI 25–29.9 kg/m ²	0.82 (0.49–1.37)
BMI 18.5–24.9 kg/m ²	Ref
BMI <18.5 kg/m ²	1.72 (1.05–2.81)

[†]年齢、脳卒中の既往、学歴、収入、家族の数、婚姻状況、友人と定期的に会う頻度を調整し

た。

BMI, body mass index.

体型と代謝性疾患の組み合わせの中で統計学的に有意に認知症リスクの増加・減少を示したのは、男性の痩せ+脂質異常症 (HR=4.15 [95% CI: 1.79-9.63])、女性の痩せ+高血圧

(HR=3.79 [95% CI: 1.55-9.28])、女性の肥満+高血圧+脂質異常症 (HR=0.30 [95% CI: 0.11-0.83]) であった。

表 3 に痩せと肥満に伴う認知症発症率 (/100 人年) を示す。肥満者に比べて痩せた高齢者で認知症リスクが高い。

表 4 に各代謝性疾患の有無別、BMI 別の認知症発症率を示す。男女とも、BMI が小さいほど認知症発症率が高い。痩せた脂質異常症を持つ男性、痩せた高血圧を持つ女性で認知症発症率が高い。

D. 考察

日本人高齢者では代謝性疾患の中で糖尿病が有ることだけが認知症リスクを上昇させていた (表 2)。また痩せた男性の脂質異常症患者、痩せた女性の高血圧患者でも認知症発症リスクは高かった (表 4)。男女とも、BMI が小さいほど認知症リスクは高かった (表 4)。

糖尿病が 2 倍程度認知症リスクを上昇させることは既報である^{25,26)}。このメカニズムには、急激な血糖値上昇による酸化ストレス²⁾、脳へのインスリン輸送低下⁴⁾、インスリンシグナルの低下²⁷⁾等が考えられている。本コホートからも同様の結果が得られた。中年期から高齢期までを通して糖尿病予防の必要性を訴える結果である。

痩せた高齢女性の認知症 HR が高いという結果から、新たに「高齢期に多い代謝性疾患のどのプロファイルで認知症が最も多く発症しているか」という問いを立て、解析を追加した。それによれば、痩せた高齢者で糖尿病以外にも、

高血圧や脂質異常症を持つ患者で認知症の発症率が高いことが分かった (表 3、表 4)。

表 3. 痩せた/肥満の高齢者での代謝性疾患に伴う認知症発症率 (/100 人年)

疾患	対象者数	認知症発症数	発症率
BMI <18.5 kg/m²			
男女計	278	44	2.92
男性	92	12	2.44
女性	186	32	3.15
糖尿病 (+)	12	0	0
糖尿病 (-)	266	44	3.05
高血圧 (+)	25	5	4.08
高血圧 (-)	253	39	2.82
脂質異常症 (+)	72	15	3.88
脂質異常症 (-)	206	29	2.59
BMI ≥25 kg/m²			
男女計	822	54	1.10
男性	356	20	0.95
女性	466	34	1.21
糖尿病 (+)	87	10	1.91
糖尿病 (-)	735	44	1.00
高血圧 (+)	197	7	0.59
高血圧 (-)	625	47	1.26
脂質異常症 (+)	477	32	1.13
脂質異常症 (-)	345	22	1.06

BMI, body mass index.

表 4. 代謝性疾患の有無、BMI (kg/m²)別の認知症発症率 (/100 人年)

BMI	<18.5	18.5– 24.9	25.0– 29.9	≥30.0	p for trend
男性, no.	448	1582	356	20	
All	2.44	1.52	0.96	0.88	0.004
DM (+) (n=146)	0.00	2.11	1.86	0.00	0.36
DM (-) (n=1436)	2.51	1.47	0.82	1.04	0.002
HT (+) (n=277)	0.00	1.41	0.65	0.00	0.12
HT (-) (n=1305)	2.62	1.55	1.05	1.41	0.013
DL (+) (n=752)	6.30	1.45	1.35	0.00	0.020
DL (-) (n=830)	1.52	1.58	0.28	2.61	0.029
女性, no.	186	1462	417	49	
All	3.15	1.63	1.23	1.04	0.0002
DM (+) (n=127)	0.00	3.42	1.99	2.88	0.45
DM (-) (n=1987)	3.35	1.55	1.16	0.78	<0.0001
HT (+) (n=389)	5.54	1.91	0.65	0.00	0.0004
HT (-) (n=1725)	2.92	1.57	1.41	1.35	0.008
DL (+) (n=961)	3.09	1.32	1.02	0.75	0.013
DL (-) (n=1153)	3.18	1.88	1.48	1.28	0.007

BMI, body mass index; DM, 糖尿病; HT, 高血圧; DL, 脂質異常症.

高齢期の痩せは、摂食不良、運動不足、消化・吸収障害、歯の喪失、内分泌疾患、消耗性疾患

(がんや感染症)に因るものが多い²⁸⁾。このなかで、たんぱく質摂取不良と運動不足に因る筋肉量減少が最近問題視されるようになった²⁹⁾。筋肉が放出するホルモンであるマイオカイン類は、障害を負った脳の認知機能回復に大きな役割を果たす³⁰⁾。本コホートには筋肉量が減少したため体重が減り、認知機能が低下した高齢者が含まれていたかもしれない。

スウェーデンからアルツハイマー病の大きなリスクファクターであるアポリポタンパク質 E 遺伝子の ε4 アリルをホモまたはヘテロで持つことが、女性が 70 歳以降体重を減少させるリスクファクターとなっているとの報告がある³¹⁾。オランダからは、このアリルを持つ人は 55 歳以降に血圧を上昇させ、脳卒中を起こすリスクが高いと報告された³²⁾。またこのアリルを有する人は動脈硬化を起こしやすい³³⁾。米国からはアルツハイマー病と脳血管性認知症³⁴⁾の患者双方でこのアリルの頻度が高いことが報告されている。認知症の原因第一位、第二位であるアルツハイマー病、脳血管性認知症共通のリスクファクターであるこのアリルが高齢期の痩せと代謝性疾患を有する高齢者でみられた高い認知症発症率を一部説明するかもしれない。

高脂血症の治療に用いるスタチンに、認知症とアルツハイマー病を抑制する効果があることがメタアナリシスから報告されている³⁵⁾。人工的に高脂血症にしたウサギでは、脳のアミロイド β の蓄積と血清アポリポタンパク質 E の上昇がみられる³⁶⁾。フィンランドから中年期に高脂血症を有することは、アルツハイマー病の独立したリスクファクターであるとの報告がある³⁷⁾。本研究データからは高齢の(服薬中を含む)脂質異常症患者に大きな認知症発症リスクはみられなかった(表 2)。

本研究の限界として、認知症が正確には医師の診断では無いこと、認知症の原因疾患を特定していないこと、2 市町の調査であること、調査のベースライン時に既に軽度の認知機能低下が

存在し得たこと、体重減少の原因を特定していないことが挙げられる。

本研究の強みは、体型と代謝性疾患を健診での医療従事者による測定から定義できたこと、サンプルサイズがこれまでの研究に比較して大きかったこと、介護保険データと健診データを繋ぐことができたことが挙げられよう。

E. 結論

日本老年学的評価研究の高齢者コホートから、女性で痩せていること、男女で糖尿病を有することが認知症のリスクファクターであることが示された。男女高齢者で痩せている程、認知症リスクは上昇していた。

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記載した。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし。現在英文誌で本研究成果の原稿が審査中である。

2. 学会発表

第29回日本疫学会学術総会（2019年2月1日、一橋大学一橋講堂、東京都千代田区）。高齢期の体格・代謝性疾患の組み合わせと認知症リスク：JAGESコホート（口演）。横道洋司、近藤克則、長嶺由衣子、山縣然太郎、近藤尚己。

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

3. その他

なし

参考文献

1. Gudala K, et al. Diabetes mellitus and risk of dementia: a meta-analysis of prospective observational studies. *Journal Diabetes Investig.* 2013;4:640-50.
2. Umegaki H, et al. Cognitive dysfunction: an emerging concept of a new diabetic complication in the elderly. *Geriatr Gerontol Int.* 2013;13:28-34.
3. Benedict C, et al. Impaired insulin sensitivity as indexed by the HOMA score is associated with deficits in verbal fluency and temporal lobe gray matter volume in elderly men and women. *Diabetes Care.* 2012;DC_112075.
4. Matsuzaki T, et al. Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer disease. the Hisayama Study. *Neurology.* 2010;75:764-70.
5. Yokomichi H, et al. Serum glucose, cholesterol and blood pressure levels in Japanese type 1 and 2 diabetic patients: BioBank Japan. *J Epidemiol.* 2017;27:S92-S7.
6. Barnes DE, et al. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol.* 2011;10:819-28.
7. Qiu C, et al. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol.* 2005;4:487-99.
8. Anstey KJ, et al. Cholesterol as a risk factor for dementia and cognitive decline: a systematic review of prospective studies with meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatr.* 2008;16:343-54.
9. Emmerzaal TL, et al. 2003-2013: a decade of body mass index, Alzheimer's disease, and dementia. *J Alzheimers Dis.* 2015;43:739-55.
10. Locher JL, et al. Body mass index, weight loss, and mortality in community-dwelling older adults. *J Gerontol. Series A: Biol Sci Med Sci.* 2007;62:1389-92.
11. Visscher T, et al. A comparison of body mass index, waist-hip ratio and waist circumference as predictors of all-cause mortality among the elderly:

- the Rotterdam Study. *Int J Obes.* 2001;25:1730.
12. Han SS, et al. Lean mass index: a better predictor of mortality than body mass index in elderly Asians. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58:312-7.
 13. Tamakoshi A, et al. BMI and all-cause mortality among Japanese older adults: findings from the Japan collaborative cohort study. *Obesity.* 2010;18:362-9.
 14. Ali S, et al. Sarcopenia, cachexia and aging: diagnosis, mechanisms and therapeutic options-a mini-review. *Gerontology.* 2014;60:294-305.
 15. Myers J, et al. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med.* 2002;346:793-801.
 16. 厚生労働省. 平成 28 年国民健康・栄養調査報告. 2017. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/h28-houkoku.html>. Accessed 20 March 2019.
 17. 山梨県. 健やか山梨 2 1 (第 2 次). 2013. Available from: <https://www.pref.yamanashi.jp/kenko-zsn/72343926645.html>. Accessed 20 March 2019.
 18. Kloppenborg RP, et al. Diabetes and other vascular risk factors for dementia: which factor matters most? A systematic review. *Eur J Pharmacol.* 2008;585:97-108.
 19. Loef M, et al. Midlife obesity and dementia: meta-analysis and adjusted forecast of dementia prevalence in the United States and China. *Obesity.* 2013;21:E51-E5.
 20. Seino Y, et al. Report of the committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *J Diabetes Investig.* 2010;1:212-28.
 21. Shimamoto K, et al. The Japanese Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension (JSH 2014). *Hypertens Res.* 2014;37:253-390.
 22. Teramoto T, et al. Executive summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan. 2012 version. *J Atheroscler Thromb.* 2013;20:517-23.
 23. The Examination Committee of Criteria for 'Obesity Disease' in Japan, Japan Society for the Study of Obesity. New criteria for 'obesity disease' in Japan. *Circ J.* 2002;66:987-92.
 24. Wen CP, et al. Are Asians at greater mortality risks for being overweight than Caucasians? Redefining obesity for Asians. *Publ Heal Nutr.* 2009;12:497-506.
 25. Cheng G, et al. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Int Med J.* 2012;42:484-91.
 26. Cukierman T, et al. Cognitive decline and dementia in diabetes—systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia.* 2005;48:2460-9.
 27. Bomfim TR, et al. An anti-diabetes agent protects the mouse brain from defective insulin signaling caused by Alzheimer's disease-associated A β oligomers. *J Clin Investig.* 2012;122:1339-53.
 28. Amarya S, et al. Changes during aging and their association with malnutrition. *J Clin Gerontol Geriatr.* 2015;6:78-84.
 29. Thomas DR. Loss of skeletal muscle mass in aging: examining the relationship of starvation, sarcopenia and cachexia. *Clin Nutr.* 2007;26:389-99.
 30. Pedersen BK. Muscles and their myokines. *J Exp Biol.* 2011;214:337-46.
 31. Bäckman K, et al. 37 years of body mass index and dementia: effect modification by the APOE genotype: observations from the Prospective Population Study of Women in Gothenburg, Sweden. *J Alzheimers Dis.* 2015;48:1119-27.
 32. Portegies ML, et al. Mid-to late-life trajectories of blood pressure and the risk of stroke: the Rotterdam Study. *Hypertension.* 2016;67:1126-32.
 33. Novaro GM, et al. Association between

apolipoprotein E alleles and calcific valvular heart disease. *Circulation*. 2003;108:1804-8.

34. Yin Y-W, et al. Association between apolipoprotein E gene polymorphism and the risk of vascular dementia: a meta-analysis. *Neurosci Lett*. 2012;514:6-11.

35. Wong WB, et al. Statins in the prevention of dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis of observational studies and an assessment of confounding. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22:345-58.

36. Wu C-W, et al. Brain region-dependent increases in β -amyloid and apolipoprotein E levels in hypercholesterolemic rabbits. *J Neur Transm*. 2003;110:641-9.

37. Kivipelto M, et al. Apolipoprotein e ϵ 4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life alzheimer disease. *Ann Intern Med*. 2002;137:149-55.