

令和元年度厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

「生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団のリスク評価ツールの開発を目的とした大規模コホート統合研究（H29-循環器等—一般-003）」2019年度分担研究報告書

4. 地域住民における心血管病および認知症とその危険因子の疫学研究：久山町研究

研究分担者 二宮 利治 所属 九州大学大学院医学研究院 衛生・公衆衛生学分野・教授

研究協力者 小原 知之 所属 九州大学大学院医学研究院 精神病態医学・助教

研究協力者 平川 洋一郎 所属 九州大学大学院医学研究院 病態機能内科学・助教

要旨：福岡県久山町において、2002年の循環器健診を受診した認知症のない60歳以上の住民1,635人を10年間追跡し、血清NT-proBNP値と認知症発症の関連を検討した。性、年齢、学歴、収縮期血圧、降圧薬服用、心不全治療薬服用、糖尿病、高コレステロール血症、BMI、eGFR、心房細動、脳卒中の既往、喫煙、飲酒、運動習慣、高感度CRPを調整した多変量解析では、血清NT-proBNP値高値群(≥ 300)のハザード比(95%信頼区間)は、低値群(≤ 54)と比べ全認知症2.46(1.63-3.71)、アルツハイマー型認知症2.43(1.41-4.16)、血管性認知症3.55(1.64-7.72)と有意に高かった。認知症の危険因子で作成した認知症発症の予測モデルに血清NT-proBNP値を追加することにより、Harrellのc統計量は0.780から0.787と有意に上昇した($p=0.02$)。純再分類改善度・統合識別改善度も、予測モデルの差がそれぞれ0.189($p=0.001$)、0.011($p=0.003$)と有意に認知症発症予測能が改善した。血清NT-proBNP値の上昇は認知症、AD、およびVaD発症の有意な危険因子であることが示された。

A. 目的

本研究の目的は、心血管病、認知症などの生活習慣病の危険因子を検討し、予防に有用なエビデンスを提供することである。

地域住民における無症候性の心機能低下と認知症発症との関連を検討した報告は少ない。本年度は、福岡県久山町の地域高齢住民を対象とした追跡調査(久山町研究)の成績を用いて、血清N末端プロB型ナトリウム利尿ペプチド(NT-proBNP)値と認知症発症の関連を検討した。

B. 研究方法

2002年に久山町の循環器健診を受診し

た60歳以上の住民1,760人(受診率83.4%)のうち認知症の既往のない1,635人を対象とし、10年間追跡した。健診時に採取した凍結保存血清を用いてNT-proBNP濃度を測定し、米国心臓協会・欧州心臓病学会のガイドラインおよび先行研究に準じて対象者を4群(≤ 54 , 55-124, 125-299, ≥ 300)に分類した。エンドポイントは、新規に発症した全認知症・アルツハイマー型認知症・血管性認知症とした。全認知症、アルツハイマー型認知症(AD)および血管性認知症(VaD)の診断には、それぞれDSM-III-R、NINCDS-ADRDA、NINDS-AIRENの診

断基準を用いた。多変量調整後の認知症発症のハザード比は Cox 比例ハザードモデルを用いて算出した。

(倫理面の配慮)

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づき研究計画書を作成し、九州大学医学研究院倫理委員会の承認を得て行われた。研究者は、対象者の個人情報漏洩を防ぐうえで細心の注意を払い、その管理に責任を負っている。

C. 研究結果

追跡期間中に全認知症 377 例、アルツハイマー型認知症 247 例、血管性認知症 102 例が発症した。血清 NT-proBNP 値別にみた全認知症・アルツハイマー型認知症・血管性認知症の性・年齢調整後発症率は、いずれも有意な正の関連 (傾向性 $p < 0.01$) を認めた (図 1)。性、年齢、学歴、収縮期血圧、降圧薬服用、心不全治療薬服用、糖尿病、高コレステロール血症、BMI、糸球体濾過値、心房細動、脳卒中の既往、喫煙、飲酒、運動習慣、高感度 CRP を調整した多変量解析では、血清 NT-proBNP 値高値群 (≥ 300) のハザード比 (95%信頼区間) は、低値群 (≤ 54) と比べ全認知症 2.46 (1.63-3.71)、アルツハイマー型認知症 2.43 (1.41-4.16)、血管性認知症 3.55 (1.64-7.72) と有意に高かった (図 2、3)。さらに、認知症に先行発症した心血管病の有無別にみた血清 NT-proBNP 値と全認知症発症との関係を検討したところ、心血管病発症の無い群において、血清 NT-proBNP 値と全認知症発症の間に有意な正の関係を認めた (図 4)。また、認知症の危険因子で作成した認知症発症の予測モ

デルに血清 NT-proBNP 値を追加することにより、Harrell の c 統計量は 0.780 から 0.787 と有意に上昇した ($p=0.02$) (表 1)。純再分類改善度・統合識別改善度も、予測モデルの差がそれぞれ 0.189 ($p=0.001$)、0.011 ($p=0.003$) と有意に認知症発症予測能が改善した。

D. 考察

久山町地域高齢住民の追跡調査の成績では、血清 NT-proBNP 高値は認知症、AD、および VaD 発症の有意な危険因子だった。

血清 NT-proBNP の上昇と認知症発症の間に有意な関係を認めた機序については、明らかではないが、機序の一つとして、心機能低下に伴う脳血液灌流の低下は認知症を誘発する可能性が挙げられる。しかしながら、今回の結果では、臨床的に心機能低下を認めないと考えられる血清 NT-proBNP レベルから認知症の発症リスクが高かった。そのため、血清 NT-proBNP 値の上昇は、高血圧や糖尿病、慢性炎症などの危険因子の集積のマーカであり、これらの危険因子の集積が認知症発症のリスクの増加に寄与しているのかもしれない。

E. 結論

地域高齢住民において、血清 NT-proBNP 値は、全認知症・アルツハイマー型認知症・血管性認知症の発症リスクと有意な正の関連を認めた。血清 NT-proBNP 値は将来の認知症発症を予測する上で、有用なバイオマーカーであることが示唆された。

F. 健康危機情報

血清 NT-proBNP 値の上昇は認知症、AD、

およびVaD発症の有意な危険因子である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Asada M, et al. ○Serum lipopolysaccharide-binding protein levels and the incidence of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8: e013628.
2. Nagata T, et al. ○NT-proBNP and risk of dementia in a general Japanese elderly population: the Hisayama Study. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8: e011652.
3. Hata J, et al. ○Association between serum beta-alanine and risk of dementia. *Am J Epidemiol.* 2019; 188: 1637-1645.
4. Ninomiya T, et al. ○Serum ethylamine II levels as an indicator of l-theanine consumption and the risk of type 2 diabetes in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Diabetes Care.* 2019; 42: 1234-1240.
5. Yoshida D, et al. ○Dairy consumption and risk of functional disability in an elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Am J Clin Nutr.* 2019; 109: 1664-1671.
6. Inaishi J, et al. ○Association between genetic risk and development of type 2 diabetes in a general Japanese population: the Hisayama Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019; 104:

3213-3222.

7. Ohara T, et al. ○Serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 2 as a biomarker for incident dementia: the Hisayama Study. *Ann Neurol.* 2019; 85: 47-58.

2. 学会発表

1. Nagata T, Ohara T, Hata J, Sakata S, Furuta Y, Yoshida D, Honda T, Hirakawa Y, Ide T, Kanba S, Kitazono T, Tsutsui H, Ninomiya T. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and risk of dementia in a general Japanese elderly population: the Hisayama Study. 第83回日本循環器学会学術集会, 横浜市, 2019.3
2. 二宮利治. 地域住民における認知症コホート研究～筋力低下予防の重要性: 久山町研究. 第137回西日本整形・災害外科学会学術集会, 福岡市, 2019.6
3. 秦 淳、小原知之、二宮利治. 福岡県久山町における認知症の疫学研究 第55回日本循環器病予防学会学術集会, 久留米市, 2019.5
4. 秦 淳、坂田智子、永田拓也、平川洋一郎、大石絵美、本田貴紀、吉田大悟、北園孝成、二宮利治. 日本人地域住民における心房細動発症のリスク予測モデルの開発: 久山町研究. 第55回日本循環器病予防学会学術集会, 久留米市, 2019.5
5. 吉成匡人、平川洋一郎、秦 淳、東岡真由、本田貴紀、吉田大悟、向井直子、中村宇大、北園孝成、二宮利治. 一般住民におけるインスリン分泌障害およびイ

- ンスリン抵抗性と 2 型糖尿病発症の関係：久山町研究. 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会, 仙台市, 2019.5
6. 二宮利治. CKD と認知症の疫学的検討. 第 62 回日本腎臓学会学術総会, 名古屋市, 2019.6
 7. 山崎景介、秦 淳、平林直樹、古田芳彦、高江啓太、中野敏昭、北園孝成、二宮利治. 地域高齢住民におけるアルブミン尿と大脳白質病変容積の関連：久山町研究. 第 62 回日本腎臓学会学術総会, 名古屋市, 2019.6
 8. 柴田舞欧、細井昌子、秦 淳、吉田大悟、二宮利治. 地域高齢者において情緒的孤独感は認知症発症リスク上昇に関連する：久山町研究. 第 78 回日本公衆衛生学会総会, 高知市, 2019.10
 9. 木村安美、吉田大悟、平川洋一郎、秦 淳、本田貴紀、柴田舞欧、内田和宏、二宮利治. 地域住民における食物繊維の種類別摂取量が糖尿病発症に及ぼす影響：久山町研究. 第 78 回日本公衆衛生学会総会, 高知市, 2019.10
 10. 二宮利治. 食事と認知症の関係：久山町研究 第 9 回日本認知症予防学会学術集会, 名古屋市, 2019.10
 11. 二宮利治. 糖尿病と癌の関係：久山町研究の成績を中心に. 第 57 回日本糖尿病学会九州地方会, 佐賀市, 2019.10
 12. 二宮利治. 住民健診による高血圧管理の取組：久山町研究 第 42 回日本高血圧学会総会, 東京都, 2019.10
- H. 知的所有権の取得状況
1. 特許取得 なし
 2. 実用新案登録 なし

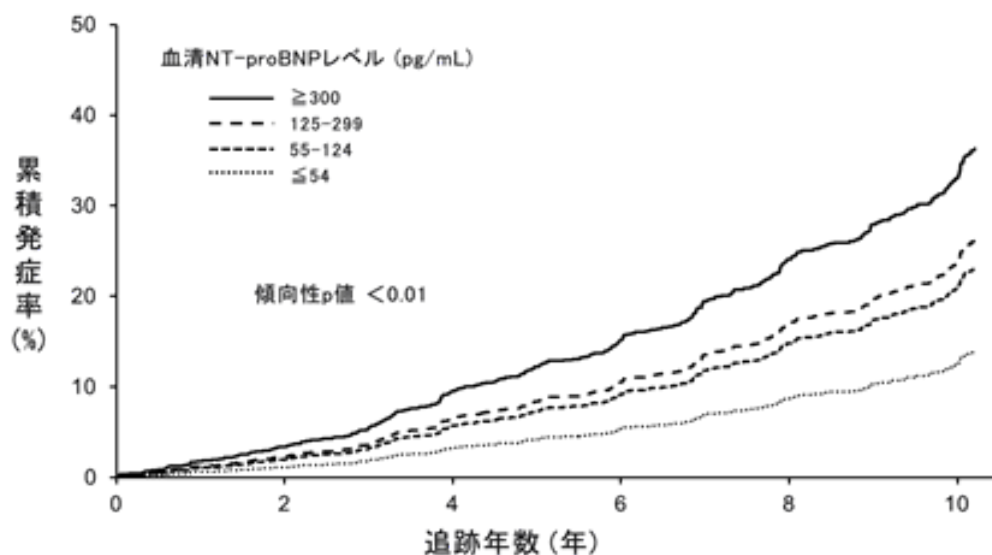


図1: 血清 NT-proBNP レベル別にみた全認知症の累積発症率

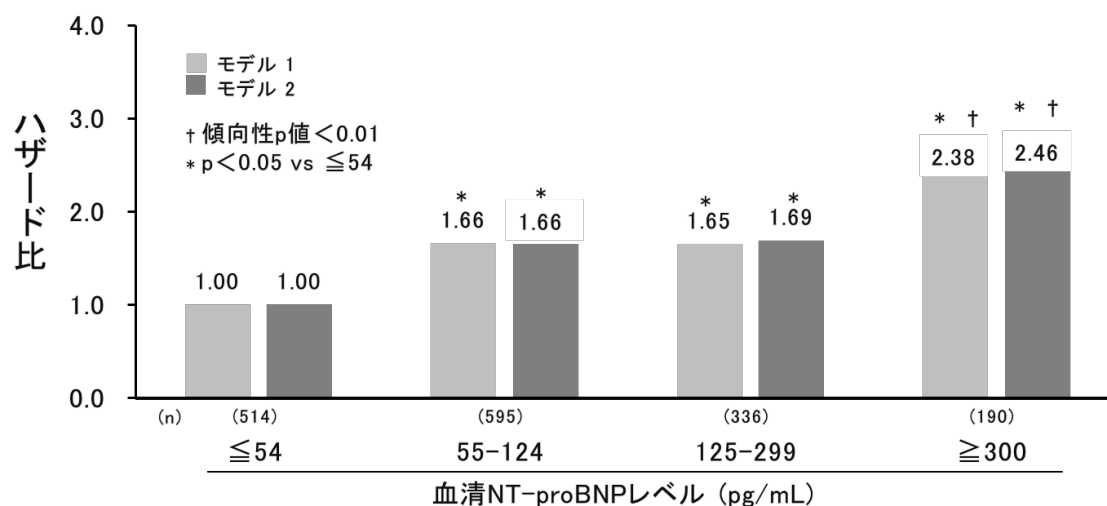


図2: 血清 NT-proBNP レベル別にみた全認知症のハザード比

(調整変数)

- モデル 1: 性、年齢、学歴、収縮期血圧、降圧薬服用、心不全治療薬服用、糖尿病、高コレステロール血症、BMI、eGFR、心房細動、脳卒中の既往、喫煙、飲酒、運動習慣
- モデル 2: モデル 1 + 高感度 CRP

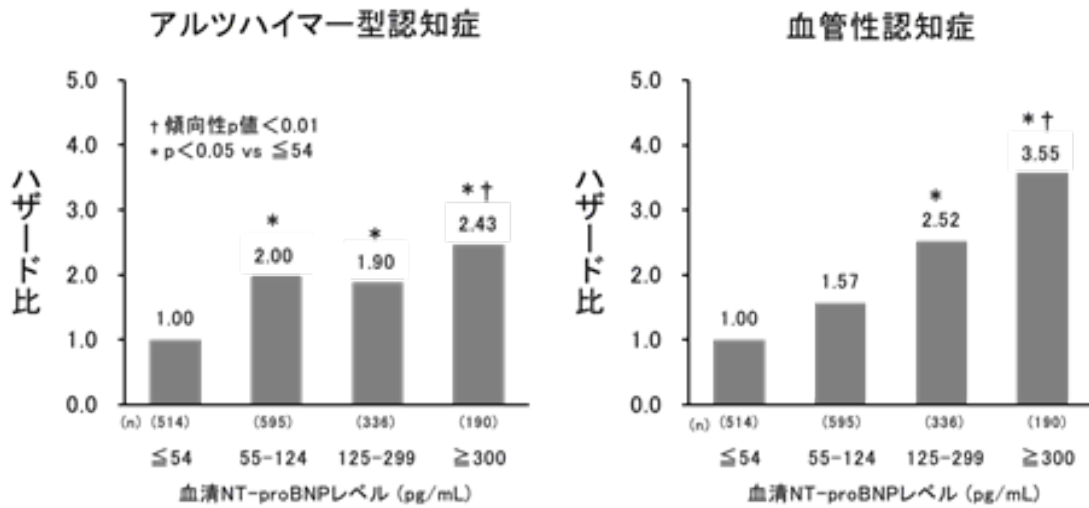


図3：血清NT-proBNPレベル別にみた認知症各病型のハザード比

(調整変数) 性、年齢、学歴、収縮期血圧、降圧薬服用、心不全治療薬服用、糖尿病、高コレステロール血症、BMI、糸球体濾過値、心房細動、脳卒中の既往、喫煙、飲酒、運動習慣、高感度CRP

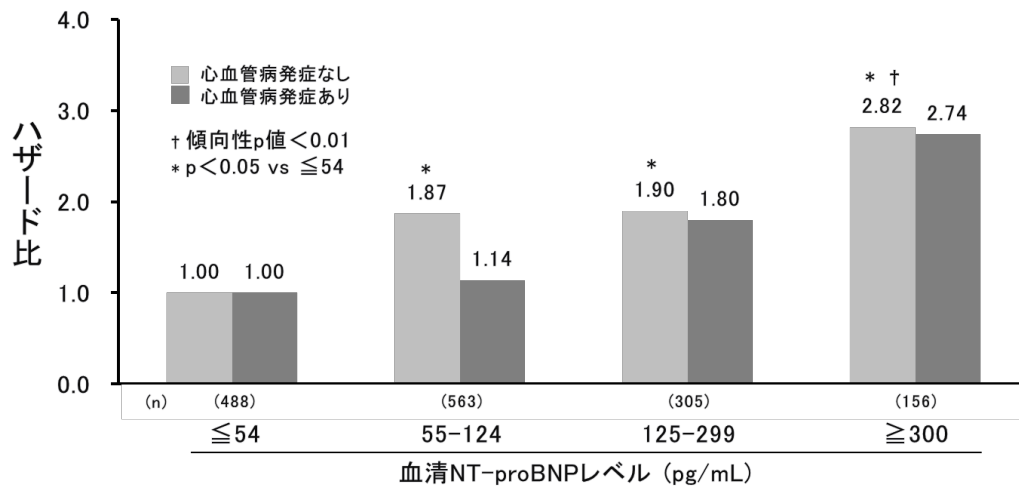


図4：認知症に先行発症した心血管病の有無別にみた血清NT-proBNP値と全認知症との関係

(調整変数) 性、年齢、学歴、収縮期血圧、降圧薬服用、心不全治療薬服用、糖尿病、高コレステロール血症、BMI、糸球体濾過値、心房細動、脳卒中の既往、喫煙、飲酒、運動習慣、高感度CRP

表 1 : 血清 NT-proBNP レベルが全認知症発症の予測能に与える影響

	基本モデル	基本モデル +log(NT-proBNP)	p 値
Harrell の C 統計量	0.781	0.787	0.02
Continuous NRI(95%信頼区間)	0.189 (0.075-0.304)		0.001
IDI(95%信頼区間)	0.011 (0.004-0.019)		0.003

NRI: net reclassification improvement、IDI: integrated discrimination improvement

基本モデル: 年齢、性、学歴、収縮期血圧、降圧薬服用、心不全治療薬服用、糖尿病、高コレステロール血症、BMI、糸球体濾過値、心房細動、脳卒中の既往、喫煙、飲酒、運動習慣、高感度 CRP