

厚生労働科学研究費補助金

認知症対策総合研究事業

大規模疫学調査による、
認知症の発症促進因子および抑制因子の
検索に関する研究

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 下方浩史

平成 27(2015)年3月

内 容

. 総括研究報告

大規模疫学調査による、認知症の発症促進因子および抑制因子の検索に関する研究

研究代表者 名古屋学芸大学大学院栄養科学研究科教授 下方浩史

. 分担研究報告

1. 地域住民大規模コホートによる認知症の発症促進因子および抑制因子の検索 - 認知症追跡調査の実施

研究分担者 名古屋学芸大学大学院栄養科学研究科教授 下方浩史

2. 地域在住中高年者における知能・認知機能障害発症の危険因子に関する縦断的検討

研究分担者 愛知淑徳大学健康医療科学部教授 安藤富士子

3. 60歳以上男女での食品群および鎖長別脂肪酸摂取量と認知機能得点低下に関する検討

研究分担者 国立長寿医療研究センターNILS-LSA 活用研究室長 大塚 礼

5. 検証コホート研究:都市近郊地域在住高齢者における認知症発症要因に関する研究

研究分担者 国立長寿医療研究センター自立支援システム開発室長
島田裕之

6. 農山村地域在住の高齢者を対象とした認知機能の縦断的変化の検討

研究分担者 東京都健康長寿医療センター東京都老人総合研究所研究部長
吉田英世

7. 地域在住高齢者の認知症による要支援・要介護認定に関与する初年度要因の解析

研究分担者 金沢医科大学高齢医学教授 森本茂人

8. 地域在宅中高齢者の認知機能・神経学的所見の長期縦断研究 - 離島と過疎地域の比較検討 -

研究分担者 京都府立医科大学北部医療センター院長 中川正法

. 研究成果の刊行に関する一覧表

. 研究成果の刊行物・別刷

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

大規模疫学調査による、
認知症の発症促進因子および抑制因子の検索に関する研究

研究代表者 下方 浩史

名古屋学芸大学大学院栄養科学研究科教授

研究要旨 本研究は一般住民対象集団における医学、運動、栄養、社会的背景を含む 15 年間の学際的な基幹コホートと全国の検証コホートによる網羅的な解析により、認知症及び認知機能障害の発症促進因子、抑制因子について解明・検証を行うことを目的としている。基幹コホートでは第 1 次から第 7 次までの調査データの整備を前年度に引き続き行った。平成 25 年 10 月より開始した認知症をエンドポイントとした追跡研究を継続して実施し、平成 27 年 1 月末現在で 1,203 人の調査を終了した。認知症の医学的要因の解析では、前期高齢者と後期高齢者とは危険因子が異なり、後期高齢者では血清アルブミン・マグネシウム低値、空腹時インスリン・シアル酸高値、脳白質病変が認知症発症の発症要因であることが明らかになった。APOE 遺伝子多型と知能の加齢変化との間にも関係があることや動物性食品由来のプロリンが中年期の知識獲得に有用であること、高齢女性では血清亜鉛が高いことが認知機能障害の予防となること、高齢者の知能の低さがその後の死亡にも影響を与えること等も明らかになった。また、各地域でのコホート研究・予防的介入研究、地域行政データを用いた解析で認知症介護予防に直結した因子の解析を実施した。

下方浩史：名古屋学芸大学大学院栄養科学研究科教授

安藤富士子：愛知淑徳大学健康医療科学部教授

大塚 礼：国立長寿医療研究センター NILS-LSA 活用研究室長

島田裕之：国立長寿医療研究センター生活機能賦活研究部長

吉田英世：東京都健康長寿医療センター 東京都老人総合研究所研究部長

森本茂人：金沢医科大学高齢医学教授

中川正法：京都府立医科大学北部医療センター院長

A．研究目的

無作為抽出された地域住民を対象とした大規模な疫学調査の15年間の蓄積データと今後の追跡調査データを用い、認知症及び認知機能障害の発症促進因子・抑制因子を横断的および縦断的に明らかにしていく基幹コホート研究、その結果と全国のコホートとの比較検証を行う検証コホート研究、及び予防的介入研究の対象者総計2万人を超える3つの研究を実施し、中高年期における認知症予防、認知機能の維持のための新たなストラテジーの開発を目指す。

B．研究方法

基幹コホート研究

対象は国立長寿医療研究センター周辺（愛知県大府市および知多郡東浦町）の地域住民からの無作為抽出者（観察開始時年齢40～79歳）である。調査内容資料の郵送後、参加希望者に調査内容に関する説明会を開催し、文書による同意（インフォームドコンセント）の得られた者を対象としている。専用の調査センターにて1日7名、1年間で1,100～1,200人について以下の老化関連要因の検査調査を行い、2年ごとに追跡観察を行ってきた。追跡中のドロップアウトは、同じ人数の新たな補充を行い、定常状態として約2,400人のコホートとした。15年間で追跡された地域住民は総計3,983人であり、延べ16,338件の調査を実施した。

対象の地域は都会と農村の両方の要素を持ち、また日本のほぼ中央にあって、気候も文化も日本の平均であり、この地

の無作為抽出住民のデータは日本全体の平均的データと考えられる。

平成25年度からは認知症及び認知機能に関する調査を中心とした追跡調査を実施している。対象者はNILS-LSAのアクティブな参加者2,584人である。

本年度は基幹コホートの縦断データの特質を生かし、医学・分子遺伝学・栄養学など多方面から、中高年者の知能の加齢変化や認知機能障害発症に影響を与える要因について明らかにするとともに、高齢者の知能の低さがその後の死亡に与える影響についても検討した。

認知機能障害の指標としてはMMSE日本語版（0-30点）を用い、本分担研究全般で、23点以下を認知症、24点以上を認知症なし、と操作的に定義した。知能の評価にはウェクスラー成人知能検査改訂版簡易実施法（WAIS-R-SF、4下位項目：知識、類似、絵画完成、符号）を用いた。

検証コホート研究・予防的介入研究

都市近郊地域在住高齢者における認知症発症要因に関する研究の対象者は平成23年度に愛知県大府市において高齢者機能健診を受診した65歳以上の高齢者4,393名（平均年齢71.8±5.4歳、男性2,135名、女性2,258名）である。認知機能の程度により対象者を6群に分割して新規要介護認定をアウトカムとして、認知機能と要介護認定との関係を検討した。

農山村地域在住の高齢者を対象にした認知機能の縦断的变化（10年間）の検討では、認知機能低下に対する抑制・促進因子を日常生活習慣の中から探索した。

初回調査は、1996年の秋田県上小阿仁村在住の65歳以上高齢者で、高齢者健康調査を受けた852名を対象に、その後、2001年、2011年に認知機能検査を中心とした追跡調査を実施した。このうち、1996年、2001年および2011年の各調査が完了した者は、236名であった。解析は、MMSEの総得点を24点以上（認知機能正常）/23点以下（認知機能低下）に区分し、2001年から2011年の変化で、2001年時点で認知機能正常者195名のうち、認知機能維持（正常（2001年）→正常（2011年））の143名と、認知機能悪化（正常（同）→低下（同））の52名の2群に区分し、ロジスティックモデルにより、目的変数を（悪化、vs 維持）とし、説明変数に1996年の各測定・調査項目を取り入れ、年齢、性別、学歴で調整したオッズ比を算出した。

地域行政認知症データ追跡調査では、平成20年度の匿名化健康診査データを有する地域在住高齢者1,078名を対象とした。このうち糖尿病治療例は184例であり、後者の群では平成24年度末まで5年間に42名が初回要支援・要介護認定を受けていた。主治医意見書の第一病名より骨関節疾患、認知症、脳卒中、その他疾患の4群に分類し、初年度健康診断データのうち要支援・要介護認定に繋がる交絡因子を特定した。

離島及び過疎地での調査では、奄美大島K町、丹後半島北部のI町とM市F地区の60歳以上65歳未満の地域住民を対象に以下の検査を行った。問診、認知機能評価、神経内科専門医による神経診察、必要に応じて頭部単純CT

検査または頭部MRI、認知症の講義、および簡易式臨床的認知症重症度評価（簡易式CDR）。健診参加者はK町では総計192名であり、初回参加時年齢65歳以上を除く83名（男40名、女43名）について解析した。I町の参加者は43名（男22名、女21名）、M市F地区28名（男15名、女13名）であった。複数回受診者に関しては直近のデータを用いて解析した。

（倫理面への配慮）

本研究は「疫学研究における倫理指針」及び「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守して行なわれている。地域住民無作為抽出コホート（NILS-LSA）に関しては国立長寿医療研究センターにおける倫理委員会での研究実施の承認を受けた上で実施している。調査に参加する際には説明会を開催し、調査の目的や検査内容、個人情報保護などについて半日をかけて十分に説明を行い、調査の対象者全員から検体の保存を含むインフォームドコンセントを得ている。また同一の人に繰り返し検査を行っており、その都度インフォームドコンセントにて本人への確認を行っている。分析においては、参加者のデータをすべて集団的に解析し、個々のデータの提示は行わず、個人のプライバシーの保護に努めている。また、研究分担者の各コホートについても、それぞれに機関の倫理委員会での承認を受け、「疫学研究における倫理指針」を遵守して実施し、集団的に集計解析を行い、個人情報の厳守に努めている。

C . 研究結果

基幹コホート研究

1 . NILS-LSA データ整備

国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断研究 (NILS-LSA) は H24 年度、第 7 次調査で学際的調査は終了した。第 1 次から第 7 次までの調査データの整備を前年度に引き続き行った。調査内容及び性年齢別の平均値など、その内容を修正・整備しホームページに掲載した (<http://www.ncgg.go.jp/department/ep/nilslsa.html>)。NILS-LSA では今までも老化・老年病と遺伝子との関連研究 (association study) を行ってきたが、本年度には第 1 次調査から第 3 次調査参加者 2,948 人についてゲノムワイド (244,770 のエクソーム多型) のタイピングを終了した。

2 . 認知機能追跡調査

H25 年度には認知症及び認知機能に関する調査を中心とした NILS-LSA の追跡調査の準備を半年間かけて進め、H25 年 10 月より週 3 日ないし 4 日、1 日 6 名で、年間 1,000 名の検査を開始した。本年度は前年度に引き続き検査を行った。H27 年度には追跡調査対象者の検査を終了する予定である。検査項目は頭部 MRI、既往歴、生活習慣、認知機能検査、握力、歩行速度などである。H27 年 1 月末現在で 1,203 人の調査を終了した。

3 . 認知症の発症促進因子および抑制因子の検索

認知症発症を予測しうる医学的要因の網羅的解析では、前期高齢者と後期高齢者とでは危険因子が異なり、後期高齢

者では血清アルブミン・マグネシウム低値、空腹時インスリン・シアル酸高値、脳白質病変が認知症発症の危険因子であることが明らかになった。特に無症候性の白質病変は 12 年後までの認知症発症のオッズ比が 2.88 と高値であった。

そのほか、認知症との関係が報告されている APOE 遺伝子多型と知能の加齢変化との間にも関係があることや動物性食品由来のプロリンが中年期の知識獲得に有用であること、高齢女性では血清亜鉛が高いことが認知機能障害の予防となること、高齢者の知能の低さがその後の死亡にも影響を与えること等が明らかになった。

検証コホート研究・予防的介入研究

都市近郊に在住する高齢者を対象とした検討では、平均追跡期間は 29.4 か月であり、その間に 213 名 (4.8%) が要介護認定を受けた。MCI の multiple domain において要介護認定のリスクが大きく、MCI の multiple domain に全般的認知機能低下 (mini-mental state examination が 23 以下) を複合して有している対象者で、より高いリスクが観察された。これらの対象者は、近い将来において認知機能低下を起こす可能性が高く、地域での予防的な介入の必要性が示唆された。

農山村地域在住の高齢者を対象にした認知機能の縦断的变化 (10 年間) の検討では、認知機能悪化を抑制する因子は、牛乳の摂取頻度が多いこと、趣味をよくすることであり、一方、認知機能悪化を促進する因子としては、喫煙をすること、睡眠時間が長いこと、総コレステロール

が低いことがあげられた。

地域行政認知症データ追跡調査では、5年間の初回要支援・要介護認定率は初年度 HbA1c 値 6.5~<7.0%で底値となり、この群と比し HbA1c 値<6.0%群で高値であった。また糖尿病治療下で認知症が主治医意見書の第一病名であった5年間の要支援・要介護認定は、HbA1c 値>6.0%群に比べて HbA1c 値<6.0%群で有意に高率であったが、他の第一病名群では有意差を認めなかった。以上より、認知症による要支援・要介護認定例のうち相当数が、糖尿病治療例のうち HbA1c<6.0%に至る過治療に起因する可能性があることが示唆された。

離島及び過疎地での調査では MMSE のみによる認知機能の判定で MMSE が 23 点以下は 2 名(男 1:女 1)であった。暫定的認知機能判断基準では、低下 3 名(全例男性)、軽度低下 12 名(男 5:女 7)、正常 32 名(男 13:女 19)、保留 36 名(男 19:女 17)となった。83 名の頭部 CT 所見には明かな脳萎縮を認めなかった。I 町および F 地区健診受診者のそれぞれ 4 割および 6 割が簡易式 CDR で 0.5 以下と判定された。

D. 考察

中年から高年期にかけての知的能力の維持は高齢者の社会参画を促し、日本の高齢社会を豊かなものにするためには不可欠な要素である。進行してしまった認知症では治療を通して知的機能を復活させることはほぼ不可能である。老化に伴う認知機能障害、認知症に対しては何よりも予防が重要であり、そのためにはハ

イリスクの集団の早期発見方法の確立と、有効な介入方法の探索が不可欠である。日本人には血管性の認知症が諸外国に比べて多いといわれ、その予防には要因となる生活習慣をいつまでにどのくらい改善しなくてはならないか明らかにする必要がある。またアルツハイマー病はその成因がいまだ十分には解明されていないが、発症に食生活や身体活動等が影響しているとの報告もある。最近では、アルツハイマー病は生活習慣病のひとつとして捉えられる場合もあり、生活習慣改善による予防の可能性が考えられる。

基幹研究である「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)」では調査開始当初より、多数の心理学者や臨床心理士による知能、情動、パーソナリティ、自律・依存、ストレス、ライフイベントなど多彩な心理調査を行っている。きわめて多数の心理学的背景因子が詳細に検討されていると同時に、頭部 MRI や頸動脈内中膜肥厚、腹部 CT、DXA による全身スキャン、視聴覚機能などを含む数多くの医学検査、薬物服用歴や既往歴の調査、計量記録や写真撮影を併用した詳細な栄養調査、一週間のモーションカウンタ装着による運動量評価、生活習慣調査などを行っており、医学、栄養、心理、運動、身体組成のどの分野においても、その内容および規模ともに世界に誇ることのできるデータが 15 年間にわたって蓄積されている。さらに本研究期間中には頭部 MRI による脳の変化や認知機能の変化の判定を行う追跡調査も予定している。一般住民に関して認知症及び認知機能障害とその要

因に関連したこれほど大量の縦断的データ蓄積は世界的にもほとんどないと思われる。

さらに、他のコホートでの発症促進因子、抑制因子との比較、予防介入等による検証を行うことが可能であり、精度の高い研究の実施が可能である。日本人の認知症・認知機能障害予防に関して総合的かつ先進的な成果が期待できる。

E．結論

基幹コホートでは平成 25 年度に終了した第 7 次調査およびそれまでの 6 回の調査データの整備を前年度に引き続き行った。また、平成 25 年 10 月より開始した認知症をエンドポイントとした追跡研究を継続して実施し、平成 27 年 1 月末現在で 1,203 人の調査を終了した。これらのデータを用いて、知能・認知機能障害発症の発症促進因子および抑制因子を縦断的に検討した。

認知症発症を予測しうる医学的要因の網羅的解析では、前期高齢者と後期高齢者とは危険因子が異なり、後期高齢者では血清アルブミン・マグネシウム低値、空腹時インスリン・シアル酸高値、脳白質病変が認知症発症の発症促進因子であることが明らかになった。認知症との関係が報告されている APOE 遺伝子多型と知能の加齢変化との間にも関係があることや動物性食品由来のプロリンが中年期の知識獲得に有用であること、高齢女性では血清亜鉛が高いことが認知機能障害の予防となること、高齢者の知能の低さがその後の死亡にも影響を与えること等も明らかになった。また、各地域での

コホート研究・予防的介入研究、地域行政データを用いた解析で認知症介護予防に直結した因子の解析を実施した。

F．研究発表

各分担研究報告書に記載した。

G．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1．特許取得

なし

2．実用新案登録

なし

3．その他

なし

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

地域住民大規模コホートによる認知症の発症促進因子および抑制因子の検索
認知症追跡調査の実施

研究分担者 下方 浩史

名古屋学芸大学大学院栄養科学研究科教授

研究要旨 無作為抽出された地域住民約 2,400 名を対象とし、平成 9 年から 15 年間にわたって継続して実施してきた「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究（NILS-LSA）」を第 7 次調査で終了し、第 1 次から第 7 次調査までのデータ整備を行うとともに、認知症をおもなエンドポイントとした追跡調査を新たに開始した。平成 27 年 1 月末現在で 1,203 人の調査を終了した。

A．研究目的

「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究（NILS-LSA）」は、国立長寿医療研究センターで平成 9 年から 2 年ごとに追跡されている無作為抽出地域住民約 2,400 名を対象とした、大規模コホートによる老化、老年病の疫学研究である。開始 15 年後の平成 24 年 7 月に調査は終了した。本研究では、第 1 次から第 7 次までの NILS-LSA のデータ整備と、その後の追跡調査の実施で、認知症予防のための検討を目指す。

B．研究方法

対象は国立長寿医療研究センター周辺（大府市および知多郡東浦町）の地域住民からの無作為抽出者（観察開始時年齢 40-79 歳）である。対象者は 40,50,60,70 歳代男女同数とし一日 7 名、1 年間で約

1,200 人について多数の老化関連要因の検査調査を、年間を通して行い、2 年ごとに繰り返し観察を行ってきた。追跡中のドロップアウトは、同じ人数の新たな補充を行い、定常状態として約 2,400 人のダイナミックコホートとした。追跡調査は平成 25 年 10 月に開始した。追跡調査の対象者は NILS-LSA のアクティブな参加者 2,584 人である。認知症及び認知機能に関する調査を中心とした追跡調査の検査項目は頭部 MRI、既往歴、生活習慣、認知機能検査、握力、歩行速度などとした。

（倫理面への配慮）

本研究は「疫学研究における倫理指針」を遵守し、国立長寿医療研究センターにおける倫理委員会での研究実施の承認を受けた上で実施している。調査に参加す

る際には説明会を開催し、調査の目的や検査内容、個人情報の保護などについて半日をかけて十分に説明を行い、調査の対象者全員から検体の保存を含むインフォームドコンセントを得ている。また同一の人に繰り返し検査を行っており、その都度インフォームドコンセントにて本人への確認を行っている。分析においては、参加者のデータをすべて集団的に解析し、個々のデータの提示は行わず、個人のプライバシーの保護に努めている。

C．研究結果

国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断研究（NILS-LSA）は平成24年度に第7次調査で学際的調査を終了した。平成26年度には終了した第1次から第7次調査のデータ整備を行った。調査内容及び性年齢別の平均値など、その内容を修正・整備しホームページに掲載した（<http://www.ncgg.go.jp/department/ep/nilslsa.html>）。また、平成25年度に認知症及び認知機能に関する調査を中心としたNILS-LSAの追跡調査の準備を半年間かけて進め、平成25年10月より週3日ないし4日、1日6名で、年間1,000名の検査を開始した。平成27年度には追跡調査対象者の検査を終了する予定である。検査項目は頭部MRI、既往歴、生活習慣、認知機能検査、握力、歩行速度などである。平成27年1月末現在で1,203人の調査を終了した。

NILS-LSAでは今までにも老化・老年病と遺伝子との関連研究(association study)を行ってきたが、平成25、26年度には第1次調査から第3次調査参加者2,

948人についてゲノムワイド(244,770のエクソーム多型)のタイピングを終了した。

D．考察

NILS-LSAは医学のみならず、運動生理学、栄養学、心理学研究を最新の機器を用いて、世界的にも最高水準の検査を広汎に実施することを目指したものであり、調査項目は非常に多岐にわたっており、医学、運動機能、心理、栄養の各分野で、最先端の機器を使用し、精度の高い検査を実施してきた。NILS-LSAは平成24年度に調査は終了したが、平成25年度から新たにNILS-LSA参加者を対象とした追跡調査を開始することができ、蓄積されたデータを有効に活用するためにデータの整備を行うとともに、そのデータを用いた更なる研究の基盤整備を行うことが出来た。

E．結論

平成9年から15年間にわたって継続して実施してきたNILS-LSAを終了し、そのデータ整備を行うとともに、認知症をエンドポイントとした追跡調査を新たに開始した。平成27年1月末現在で1,203人の調査を終了した。

G．研究発表

1．論文発表

1) 西田裕紀子、丹下智香子、富田真紀子、安藤富士子、下方浩史：高齢者における知能と抑うつとの相互関係：交差遅延効果

モデルによる検討．発達心理学研究
25(1); 76-86, 2014 .

2) Otsuka R, Tange C, Nishita Y, Kato Y, Imai T, Ando F, Shimokata H: Serum docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid and risk of cognitive decline over 10 years among elderly Japanese. *Eur J Clin Nutr* 68: 503-509, 2014.

3) 大塚礼、加藤友紀、西田裕紀子、丹下智香子、今井具子、安藤富士子、下方浩史：地域在住高齢者における短鎖および中鎖脂肪酸摂取が8年間の認知機能得点低下に及ぼす影響．日本栄養・食糧学会誌（印刷中）

4) 安藤富士子、西田裕紀子、下方浩史：喫煙が知能・認知機能に及ぼす影響と抗酸化食品の可能性．*Geriatric Medicine* 52(7); 793-796, 2014 .

5) 杉浦彩子、内田育恵、中島務、下方浩史：難聴と認知症．*Geriatric Medicine* 52(7); 781-784, 2014 .

6) 下方浩史、安藤富士子、大塚礼：国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断研究(NILS-LSA)．*医学のあゆみ*（印刷中）．

7) 原田敦、松井康素、下方浩史：認知症高齢者と骨粗鬆症との関連は．認知症高齢者の転倒予防とリスクマネジメント（第2版）．武藤芳照、鈴木みずえ（編

集）．日本医事新報社、東京 pp62-65, 2014.

8) 下方浩史：老年症候群．介護支援専門員基本テキスト（7訂）一般財団法人長寿社会開発センター編．中央法規、東京（印刷中）

9) 下方浩史：バイタルサインと検査．介護支援専門員基本テキスト（7訂）一般財団法人長寿社会開発センター編．中央法規、東京（印刷中）

2 . 学会発表

1) 安藤富士子、西田裕紀子、丹下智香子、大塚礼、下方浩史：地域在住高年齢者における認知症発症予測のための健診項目の検討．第56回日本老年医学会学術集会、福岡、2014年6月12日．

2) 大塚礼、加藤友紀、西田裕紀子、丹下智香子、安藤富士子、下方浩史：地域在住高齢男女における食品摂取と10年後の認知機能との関連．第56回日本老年医学会学術集会、福岡、2014年6月12日．

3) 内田育恵、杉浦彩子、西田裕紀子、丹下智香子、中島務、大塚礼、安藤富士子、下方浩史：12年間の縦断データ解析による高齢期難聴の知的機能への影響．第56回日本老年医学会学術集会、福岡、2014年6月14日．

4) 下方浩史：特別講演．超高齢者医療の重要性．第59回日本透析医学会、神戸、

2014年6月15日。

5) Shimokata H: Nutrition and Healthy Aging. Aging Dialog between Switzerland and Japan. Tokyo, June 30, 2014.

6) Ando F, Nishita Y, Tange C, Otsuka R, Shimokata H: Asymptomatic Cerebral White Matter Lesions Predict Future Cognitive Decline in Japanese Elderly. The 20th International Epidemiology Association World Congress of Epidemiology, Anchorage, Aug 19, 2014.

7) 西田裕紀子、丹下智香子、富田真紀子、大塚礼、安藤富士子、下方浩史：APOE 遺伝子型が知能の加齢変化に及ぼす影響。日本心理学会第78回大会、京都市、2014年9月10日。

8) 大塚礼、今井具子、安藤富士子、下方浩史：地域在住高齢者における牛乳摂取と13年間の脳萎縮進行の有無に関する検討。第73回日本公衆衛生学会総会、宇都宮、2014年11月7日。

9) 下方浩史：高齢社会と健康長寿～老いてこそ挑め。特別講演。第67回広島医学会総会。広島、2014年11月9日。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

分担研究報告書

地域在住中高年者における知能・認知機能障害発症の危険因子に関する縦断的検討

分担研究者 安藤 富士子

愛知淑徳大学健康医療科学部 教授

研究協力者 西田裕紀子、加藤友紀、中本真理子

独立行政法人国立長寿医療研究センターNILS-LSA 活用研究室 研究員

研究要旨 国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究（NILS-LSA）参加者を対象として、知能・認知機能障害発症の危険因子に関して縦断的に検討した。

認知症発症を予測する医学的要因の網羅的解析では、前期高齢者と後期高齢者とは危険因子が異なり、後期高齢者では血清アルブミン・マグネシウム低値、空腹時インスリン・シアル酸高値、脳白質病変が認知症発症の危険因子であることが明らかになった。特に無症候性の白質病変は12年後までの認知症発症のオッズ比が2.88と高値であった。

そのほか、認知症との関係が報告されているAPOE遺伝子多型と知能の加齢変化との間にも関係があることや動物性食品由来のプロリンが中年期の知識獲得に有用であること、高齢女性では血清亜鉛が高いことが認知機能障害の予防となること、高齢者の知能の低さがその後の死亡にも影響を与えること等が明らかになった。

A．研究目的

超高齢社会を迎えてもなお寿命が伸び続ける我が国では、生活習慣病としての糖尿病、高血圧症、脂質異常症の予防について一定の政策が示された現在、認知症の予防・早期発見が政府のみならず国民の広く求めるところとなってきた。また成熟社会の到来と共に、金銭的・物

理的な充足よりも精神的・心理的な幸福を求める人も増えつつあり、精神的に高い発達を遂げたまま、叡智とともに老いていきたいというのは遍く高齢者の希求するところである。

このような社会情勢のなか、本研究班は認知症および認知機能障害の発症因子

・抑制因子を明らかにしていく基幹コホート研究、その結果との比較検討を行う検証コホート研究及び予防的介入研究という3つの研究を通して、中高年期における認知症予防、認知機能の維持のための新たなストラテジーの開発することを目的としている。

そこで本研究班の基幹コホート研究の一環として昨年度は、MMSE(Mini-Mental State Examination)¹⁾日本語版^{2,3)}得点の性・年代別分布や下位項目と認知機能障害や加齢との関係、さらにはMMSE得点の加齢変化の様相など、記述的統計解析データを示すと共に、医学的要因・身体的要因と認知機能障害との関連について横断解析により網羅的に検討し、認知症・認知機能障害関連候補要因を抽出した。

本年度は基幹コホートの縦断データの特質を生かし、医学・分子遺伝学・栄養学など多方面から、中高年者の知能の加齢変化や認知機能障害発症に影響を与える要因について明らかにすると共に、高齢者の知能の低さがその後の死亡に与える影響について検討した。

B．研究方法

1．対象

「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA: National Institute for Longevity Sciences - Longitudinal Study of Aging)」⁴⁾の第1次(1997-2000年) - 第7次(2010-2012年)調査結果、合計3,983人、のべ16,338件のデータを用いた。実際に使用したデータの対象者

数、使用データ件数は個々の解析によって異なる。

2．認知機能および知能の指標

認知機能障害の指標としてはMMSE日本語版(0-30点)を用い、本分担研究全般で、23点以下を認知症、24点以上を認知症なし、と操作的に定義した⁵⁾。

知能の評価にはウェクスラー成人知能検査改訂版簡易実施法(WAIS-R-SF、4下位項目:知識、類似、絵画完成、符号)⁶⁾を用いた。

3．解析に用いたそのほかの測定項目と解析方法は結果に詳細を記した。

(倫理面への配慮)

本研究は、「疫学研究における倫理指針」を遵守し、国立長寿医療研究センターにおける倫理委員会での研究実施の承認を受けた上で、対象者全員から各調査参加時にインフォームドコンセントを得て行われている。

C．研究結果

1．認知症発症予測のための健診項目の検討⁷⁾

健診レベルで実施可能な検査項目での認知症発症の危険因子を明らかにすることを目的として以下の解析を行った。

対象はNILS-LSA第2次調査(2000-2002、ベースライン)の参加者でMMSE得点が24点以上であり、約2年間隔で行われた追跡調査(第3~7次調査)に少なくとも1回は参加した60歳から82歳の高年齢者922人(平均年齢 68.8 ± 5.7 歳)である。ベースラインの自覚的健康度、既往歴、生活習慣、血液検査、心電図虚血性変化、

頭部 MRI 所見が第 3～7 次調査における認知症 (MMSE23 点未満で定義) 発症に及ぼす影響をベースラインの年代別 (60 歳代 / 70 歳以上) に性、年齢を調整した一般化推定方程式で検討した。

対象者の平均最終追跡期間は 7.36 ± 3.06 年、平均参加回数は 3.6 回であった。

解析の結果、60 歳代群では AST ($p=0.0073$)・ALT ($p=0.0050$)・空腹時インスリン ($p=0.0276$)・遊離 T3 ($p=0.0463$) 高値、頭部 MRI 検査での大脳白質病変 ($p=0.0010$)、脳室拡大 ($p=0.0090$)、自覚的健康度が悪いこと ($p=0.0205$) が認知症発症の危険因子であった。70 歳以上群では血清アルブミン ($p=0.0050$)・マグネシウム ($p=0.0123$) 低値、空腹時インスリン ($p=0.0055$)・シアル酸 ($p=0.0217$) 高値、大脳白質病変 ($p=0.0355$) が危険因子として確認された。

2. 無症候性大脳白質病変と認知症発症に関する検討⁸⁾

大脳白質は中枢神経のネットワークシステムを司っていることが知られており、その障害は、たとえ顕性の症候がなくとも知能や認知機能障害に関連することが予測される。地域在住高齢者で無症候性大脳白質病変を有する者の認知症発症リスクについて検討した。

対象は NILS-LSA 第 2 次調査 (ベースライン) 時に認知症や MRI 上での脳血管障害が認められず、第 3 次～第 7 次調査までの追跡調査に少なくとも 1 回は参加した 65 歳以上高齢者 597 人である。ベースライン時の頭部 MRI の大脳白質病変の重症度で対象を 3 群 (正常 / 軽度病変 / 中等

度以上病変) に分け、第 7 次調査までの認知症発症について、一般化推定式の性・年齢を調整したモデル (モデル 1)、さらに教育歴、喫煙歴、既往症を調整したモデル (モデル 2) を用いて認知症発症に対する大脳白質病変の影響を検討した。

その結果、モデル 1 では正常群と軽度病変群間のオッズ比は 1.92 (95% 信頼区間 0.99-3.72) と有意ではなかったが、正常群と中等度以上病変群間では 2.77 (1.9-5.51) と有意であった。モデル 2 においては正常群と軽度病変群間のオッズ比は 2.05 (95% 信頼区間 1.05-4.11)、正常群と中等度以上病変群間では 2.88 (1.42-5.82) と共に有意であった。

3. APOE 遺伝子多型が知能の加齢変化に及ぼす影響⁹⁾

APOE 遺伝子の 4 アレル保有者ではアルツハイマー病のリスクが高いだけでなく、健常中高年者の知能にも関連するという報告がある。APOE 4 はどの年代のどのような側面の知能に影響するのか、知能の縦断的な変化 (傾き) への影響はあるのかを明らかにすることを目的として以下の検討を行った。

解析には NILS-LSA 第 1 次調査 (ベースライン) に参加した 40～79 歳の中高年者 2,267 名のうち、認知症既往がなく、変数に欠損のない 2,070 名の第 1 次～第 7 次調査までのデータを使用した。

目的変数として WAIS-R-SF の「知識 (一般的な事実に関する知識量を測定)」、「符号 (情報処理速度を測定)」の各得点、固定効果としてベースラインからの経過年

数、ベースライン時年齢、APOE 4(保有者/非保有者)、それらの1次及び2次の交互作用、変量効果として個人の切片と傾きを投入した線形混合モデルで関連要因を調整して検討した。

その結果、「知識」「符号」共にAPOE 4×経過年数×年齢の交互作用が有意であり、ベースラインの年齢によって、APOE 4が知能の変化に及ぼす影響が異なることが示された。「知識」では58歳以降、APOE 4保有者と非保有者における経年変化の傾きの差が有意となり、APOE 4保有者では、69歳から有意な負の傾きを示す一方、非保有者では76歳から有意な負の傾きを示していた。「符号」では59歳以降、APOE 4保有者と非保有者における傾きの差が有意であり、APOE 4保有者は非保有者よりも低下の割合が大きく、加齢に伴いその差は拡大する傾向があった。

4.動物性食品由来プロリン摂取が知能に及ぼす影響¹⁰⁾

プロリンは肉類や魚介類、乳製品に多く含まれるアミノ酸であり、基礎研究ではアルツハイマー病のミトコンドリア機能障害・細胞アポトーシスを抑制すると報告されている。そこで地域在住中高年者のプロリン摂取量、年齢がその後の知能の経時変化にどのような影響を及ぼすかを明らかにすることを目的として、以下の解析を行った。

対象はNILS-LSA第2次調査(ベースライン)時に認知症がなく、その後の第3次～第7次調査に1回以上参加した地域在住中高年者2,024名である。

ベースライン時のプロリン摂取量は3日間食事秤量記録調査結果に基づき、「NILS食品アミノ酸成分表2010」¹¹⁾を用いて摂取エネルギー1,000kcalあたりの動物性プロリン、植物性プロリンの一日平均摂取量を推定した。

知能の指標としてはWAIS-R-SFの「知識」得点を用い、ベースラインおよび各追跡調査時に測定した「知識」得点を目的変数とし、動物性または植物性プロリンの平均摂取量(g/1,000kcal/日)、ベースライン時年齢、ベースラインからの経過年数およびこれらの1次・2次交互作用項を固定効果、個人の切片と傾きを変量効果とした線形混合効果モデルで関連要因を調整して、プロリンの「知識(一般的知識量)」の加齢変化への影響を検討した。

その結果、男女ともに動物性プロリン摂取量×経過年数および動物性プロリン摂取量×年齢×経過年数の交互作用が有意であった($p < 0.0001$)。すなわち、動物性食品由来のプロリン摂取量でその後8年間の知識得点の変化が有意に異なっており、40-60歳代の摂取量が多い群(平均値+1標準偏差以上)では少ない群(平均値-1標準偏差以下)に比して8年間での知識獲得が多い、という結果が得られた。

一方、植物性食品由来のプロリンでは「知識」得点と有意な関連は認められなかった。

5.血清亜鉛濃度と高齢女性認知機能低下との関連¹²⁾

高齢者のミネラル欠乏と認知機能障害

の関係を明らかにすることを目的として以下の検討を行った。

対象は NILS-LSA 第 2 次調査(ベースライン)に参加した 60-81 歳の男女でベースライン時に認知症がなく、その後の追跡調査(第 3 次~7 次調査)に少なくとも 1 回以上参加した 817 名(男性 433 名、女性 384 名)である。

追跡調査時の認知症の有無を目的変数、ベースライン時の血清ミネラル(亜鉛、鉄、カルシウム、マグネシウム)濃度を説明変数、ベースライン時の年齢、MMSE 得点やそのほかの関連要因を調整変数とした一般化推定式を用いて、血清ミネラル濃度の認知症発症リスクに及ぼす影響を検討したところ、女性では血清亜鉛濃度が増加するほど、認知症発症のリスクが軽減するという結果が得られた。

6. 高齢者の知能の低さがその後の死亡に与える影響¹³⁾

地域在住高齢者の知能とその後の死亡リスクとの関連を明らかにするために以下の解析を行った。

対象は NILS-LSA 第 1 次調査に参加した 65 歳以上の高齢者 816 名のうち、解析変数に欠損がない 777 名である。知能の指標としては WAIS-R-SF の「知識」、「符号」得点を用い、基本特性・背景要因として年齢、性、教育歴(小中学校卒/高卒以上)、主観的健康感(良好・どちらでもない/不良)、脳卒中・心疾患・糖尿病の既往(有/無)、抑うつ(CES-D: 有/無)、手段的自立(老研式活動能力指標 5 項目: 5 点/4 点以下)を用いた。死亡情報については人口動態調査の 2 次利用申請

を行い、2011 年 12 月末時点の死亡、転出日データを得た。

「知識」、「符号」の各々について、平均 \pm 1SD 値をカットポイントとして 3 群に分類し、「知識」、「符号」の高群を reference とした場合の低群・中群の死亡リスクを、Cox 比例ハザードモデル(基本特性を調整)により推定した。

その結果、「知識」、「符号」ともに、高群を基準とした時の中群・低群の調整ハザード比が有意であった。高群と比べて低群では約 2.1 倍、中群では約 1.6 倍、その後の死亡リスクが高いことが示された。

D. 考察

知能の加齢変化や認知機能障害の発症には心身の様々な要因が関連することはすでに内外で数多く報告されているが、一つの住民コホートで、学際的な要因について縦断的に検証された研究は少ない。

本年度我々は、NILS-LSA の第 1 次調査から第 7 次調査までの約 12 年間の縦断データを用いて、医学的要因、分子医学的要因、栄養学的要因による認知機能障害、知能の加齢変化の危険因子を明らかにした。

健診に使用しうる医学的要因に関する解析では、空腹時インスリン高値と頭部 MRI の PVH 所見が高齢者の幅広い年齢層で共通した認知症発症の危険因子であることが明らかとなった。特に無症候性の脳白質病変が将来の認知症発症を予測することが確認され、今後 MRI あるいは CT などの頭部画像診断を健診項目に加えることを検討する必要があると考えら

れた。また高齢者の中でも前期高齢群と後期高齢群に特有な危険因子が確認され、年代を考慮したスクリーニングが必要であることが示唆された。

APOE 遺伝子 4 に関しては従来からアルツハイマー病との関連は報告されているが、今回の検討で、特に高齢期における知識力や情報処理速度の低下に影響を及ぼす可能性が示された。

栄養学的要因については、分担研究者である大塚氏が脂肪酸等について別途報告しているが、アミノ酸であるプロリンについても、知能の保持・増進に影響する可能性が明らかになった。本研究結果では動物性プロリンと植物性プロリンとで知識得点に与える影響が異なっており、体内での利用効率や動態が異なることが示唆された。動物性タンパク質は虚弱高齢者で不足しがちであることから、今後はさらに低栄養者、プロリン低摂取者に焦点をあてた研究も進める必要がある。

また、高齢者でバランスを崩しがちなミネラル摂取と認知機能との関係についても検討した結果、亜鉛について高齢女性で知能低下との有意な関連が認められた。亜鉛の欠乏は皮膚疾患や味覚障害、小児の成長障害などに関与しており、神経系との関わりが関与している可能性が考えられる。また亜鉛は Zn-SOD として、体内の酸化・抗酸化に関与し、神経系を含めた組織の老化に深く関わっていると考えられる。その一方で、糖尿病、腎不全、肝不全、利尿剤の使用、消化管の吸収不良などでも亜鉛は欠乏することから、これらの疾患・病態と認知機能障害との関連を表している可能性も否定しきれな

いため、今後のさらなる検討が必要であろう。

知能の加齢変化や認知機能障害は、多くの加齢関連要因によって促進される「結果」であると同時に、高齢者の ADL や QOL、さらには疾病発症や死亡に対する「原因」ともなりうる。

これまでも MMSE 等により測定される基本的な認知機能の低水準が死亡を予測することが報告されてきた。今回の結果は、知識の豊富さや情報処理の能力といった高次の知的な能力もまた、個人の寿命に影響を及ぼす可能性を示唆している。今後、さらにヘルスリテラシーとの関連や、知能の終末低下等を検討することにより、そのメカニズムを明らかにする必要があると考えられる。

この報告書に記載した以外にも本年度、NILS-LSA からは認知症、知能低下の危険因子の縦断研究結果として、脂肪酸摂取、難聴との関連などが報告されている。

知能、知性は人間において最も高度なシステムの一つであり、人体の内部要因だけでなく、栄養摂取・教育・情報など人体と外部との関わり、さらには社会・環境要因のすべてが関わるといっても過言ではない。

NILS-LSA では、その学際的に豊富なデータを生かし、中高年者の知能・認知機能に関わる要因について、今後、さらなる研究を進め、要因間の相互作用についても解明していく所存である。

E . 結論

地域からの性・年代層化無作為抽出による中高年コホートである「国立長寿医

療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA)」を用いて知能・認知機能障害発症の危険因子に関して多方面から縦断的に検討した。

MRI での大脳白質病変、耐糖能障害、APOE 遺伝子多型、動物性プロリン摂取量低値、血清亜鉛低値が約 10 年後の認知症の発症や知能の加齢変化の促進に関連することが明らかになった。

また、知識の豊富さや情報処理の能力といった高次の知的な能力が個人の寿命に影響を及ぼす可能性を示唆された。

(参考文献・発表)

- 1) Folstein MF, Folstein SE, McHuge PR: 'Mini-Mental State': A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*. 12:189-198, 1975.
- 2) 橋本竜作、森悦朗: Mini-Mental State Examination(MMSE). *日本臨床 (69) 増刊号 8. 認知症学 (上)*. pp398-402、日本臨床社、東京、2011.
- 3) 西田裕紀子: MMSE. 高齢者検査基準値ガイド. 下方浩史編、pp366-368、中央法規出版株式会社、東京、2011.
- 4) Shimokata H, Ando F, Niino N: A new comprehensive study on aging the National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). *J Epidemiol*. 10: S1-9, 2000.
- 5) O'Bryant SE, Humphreys JD, Smith GE, Ivnik RJ, Graff-Radford NR, Petersen RC, Lucas JA: Detecting dementia with the mini-mental state examination in highly educated individuals. *Arch Neurol*. 65(7): 963-7, 2008.
- 6) 品川不二郎、小林重雄、藤田和弘、前川久男: 日本語版 WAIS-R 成人知能検査法. 日本文化科学社、東京、1996.
- 7) 安藤富士子、西田裕紀子、丹下智香子、大塚礼、下方浩史: 地域在住高齢者における認知症発症予測のための健診項目の検討. 第 56 回日本老年医学会学術集会、福岡、2014 年 6 月 12 日.
- 8) Ando F, Nishita Y, Tange C, Otsuka R, Shimokata H: Asymptomatic Cerebral White Matter Lesions Predict Future Cognitive Decline in Japanese Elderly. The 20th International Epidemiology Association World Congress of Epidemiology, Anchorage, Aug 19, 2014.
- 9) 西田裕紀子、丹下智香子、富田真紀子、大塚礼、安藤富士子、下方浩史: APOE 遺伝子型が知能の加齢変化に及ぼす影響. 日本心理学会第 78 回大会、京都市、2014 年 9 月 10 日.
- 10) 加藤友紀、大塚礼、西田裕紀子、丹下智香子、今井具子、安藤富士子、下方浩史: 地域在住中高年者のプロリン摂取量が知能に及ぼす影響に関する縦断的研究. *日本未病システム学会雑誌*. 20(1): 99-104, 2014.
- 11) 加藤友紀、大塚礼、今井具子、安藤富士子、下方浩史: 地域在住中高年者のアミノ酸摂取量 - 食品アミノ酸成分表の新規構築による推定 -. *栄養学雑誌*, 71: 299-310, 2013.
- 12) Nakamoto M, Otsuka R, Kato Y, Nishita Y, Tange C, Tomida M, Ando F,

Shimokata H: Higher serum zinc level decreased the risk of cognitive decline in elderly Japanese women. The 12th Asian Congress of Nutrition/The 69th Annual Meeting of Japan Society of Nutrition and Food Science. May 14-18, 2015.

13) 西田裕紀子、丹下智香子、富田真紀子、大塚礼、安藤富士子、下方浩史：高齢者の知能の低さはその後の死亡を予測するか - 12年の追跡データから - .日本老年社会科学会第56回大会、下呂、2014年6月8日 .

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

1) 西田裕紀子、丹下智香子、富田真紀子、安藤富士子、下方浩史：高齢者における知能と抑うつとの相互関係：交差遅延効果モデルによる検討 . 発達心理学研究 25(1); 76-86, 2014 .

2) Otsuka R, Tange C, Nishita Y, Kato Y, Imai T, Ando F, Shimokata H: Serum docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid and risk of cognitive decline over 10 years among elderly Japanese. Eur J Clin Nutr 68: 503-509, 2014.

3) 大塚礼、加藤友紀、西田裕紀子、丹下智香子、今井具子、安藤富士子、下方浩史：地域在住高齢者における短鎖および中鎖脂肪酸摂取が8年間の認知機能得点低下に及ぼす影響 . 日本栄養・食糧学会誌 (印刷中) .

4) 安藤富士子、西田裕紀子、下方浩史：喫煙が知能・認知機能に及ぼす影響と抗酸化食品の可能性 . Geriatric Medicine 52(7); 793-796, 2014 .

5) 杉浦彩子、内田育恵、中島務、下方浩史：難聴と認知症 . Geriatric Medicine 52(7); 781-784, 2014 .

6) 下方浩史、安藤富士子、大塚礼：国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断研究(NILS-LSA) . 医学のあゆみ(印刷中) .

2 . 学会発表

1) 安藤富士子、西田裕紀子、丹下智香子、大塚礼、下方浩史：地域在住高齢者における認知症発症予測のための健診項目の検討 .第56回日本老年医学会学術集会、福岡、2014年6月12日 .

2) 大塚礼、加藤友紀、西田裕紀子、丹下智香子、安藤富士子、下方浩史：地域在住高齢男女における食品摂取と10年後の認知機能との関連 .第56回日本老年医学会学術集会、福岡、2014年6月12日 .

3) 内田育恵、杉浦彩子、西田裕紀子、丹下智香子、中島務、大塚礼、安藤富士子、下方浩史：12年間の縦断データ解析による高齢期難聴の知的機能への影響 .第56回日本老年医学会学術集会、福岡、2014年6月14日 .

4) Ando F, Nishita Y, Tange C, Otsuka R, Shimokata H: Asymptomatic Cerebral White Matter Lesions Predict Future Cognitive Decline in Japanese Elderly. The 20th International Epidemiology Association World Congress of Epidemiology, Anchorage, Aug 19, 2014 .

5) 西田裕紀子、丹下智香子、富田真紀子、大塚礼、安藤富士子、下方浩史：APOE 遺伝子型が知能の加齢変化に及ぼす影響 . 日本心理学会第 78 回大会、京都市、2014 年 9 月 10 日 .

6) 大塚礼、今井具子、安藤富士子、下方浩史：地域在住高齢者における牛乳摂取と 13 年間の脳萎縮進行の有無に関する検討 . 第 73 回日本公衆衛生学会総会、宇都宮、2014 年 11 月 7 日 .

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

60 歳以上男女での食品群および鎖長別脂肪酸摂取量と認知機能得点低下に関する検討

分担研究者 大塚礼（国立長寿医療研究センター・NILS-LSA 活用研究室 研究員）

共同研究者 加藤友紀、西田裕紀子、丹下智香子

（国立長寿医療研究センター・NILS-LSA 活用研究室 研究員）

研究要旨 無作為抽出された 60 歳以上の地域住民において、認知機能低下に関連する食生活要因および、鎖長別の脂肪酸摂取量と認知機能得点低下リスクの関連を縦断的に検討したところ、高年女性において、穀類摂取量は認知機能得点低下リスクを上昇させる可能性と、乳類摂取量はリスクを抑制しうる可能性が示唆された。また高年男女において、短鎖および中鎖脂肪酸摂取は、認知機能得点低下リスクを抑制しうる可能性が示唆された。

A. 研究目的

本分担研究は、無作為抽出された地域住民を対象とした大規模な疫学調査データを用い、栄養疫学的検討から認知機能障害の発症促進因子・抑制因子を明らかにするものである。今年度は、地域在住中高年者（60 歳以上）において食品群別摂取量と認知機能得点（Mini-Mental State Examination：MMSE）低下リスクの関連を明らかにすることと、栄養素等摂取量の中でも特に認知機能に影響を与える可能性が考えられる脂肪酸摂取に注目し、鎖長別の脂肪酸摂取量と認知機能得点低下リスクの関連を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

対象者は「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究

（NILS-LSA）」の第 2 次調査と、第 3 次から第 7 次調査に 1 回以上参加し、第 2 次調査で Mini-Mental State Examination（MMSE：0-30 点）が 28 点以上の男性 298 人、女性 272 人（60 歳以上）の計 570 人である。

食事調査は第 2 次調査参加日に栄養素等摂取量を把握するための 3 日間の食事秤量記録調査法（3DR）の説明を行った。その際、使い捨てインスタントカメラとはかり、記録用紙を配布し、記録方法の説明を行い、調査参加日以降 1 ヶ月以内の特別食（行事食）を含まない休日 1 日と連続する平日 2 日、計 3 日間の食事秤量記録調査および記録用紙の返却を指示した。返却された記録用紙と写真をもとに、専属の管理栄養士が全食品のコーディング作業を行った後、食品群別摂取量、脂肪酸やアルコール摂取量を含む栄養素等摂取量を日本食品標準成分

表 2010 に基づき算出し、3 日間の平均値を個人の摂取量とした。

認知機能障害スクリーニング検査として第 2 次調査から第 7 次調査において MMSE を、臨床心理士など心理学専攻専門調査員の面接にて施行した。MMSE は 30 点満点であり、一般的には 23 点以下を「認知機能障害の可能性あり」とする基準が用いられている (Folstein et al. J Psychiatr Res 1975)。しかし、本研究集団では MMSE のカットオフ値を 23 点とした場合、それに該当する者が少数であるため、本解析では、先行研究を参照し (O'bryant et al. Arch Neurol 2008)、MMSE のカットオフ値 27 点を用い、27 点以下を「認知機能が低下した可能性あり」とみなした。すなわち、第 2 次調査において MMSE が 28 点以上であった者が、追跡調査 (第 3 次から第 7 次調査) において 27 点以下となった場合を「認知機能低下」群、それ以外を「維持」群、とした。

第 2 次調査時の食品群別摂取量 1 標準偏差 (1SD) の上昇に伴う MMSE27 点以下になるリスクは、男女別に一般化推定方程式 (GEE: generalized estimating equation) を用いて検討した。調整要因として Model 1 では、第 2 次調査時の年齢、第 2 次調査からの追跡期間を、Model 2 では Model 1 で投入した項目に加え、第 2 次調査の MMSE 得点を、Model 3 では Model 2 で投入した項目に加え、教育歴、BMI、世帯年収、喫煙習慣、病歴 (心臓病、高血圧、脂質代謝異常、糖尿病)、独立変数がエネルギー摂取量以外の項目についてはエネルギー摂取量を投入した。

次いで、一般化推定方程式 (GEE) を用い、

どの程度の脂肪酸摂取量が認知機能低下と関連するかを明らかにするために、脂肪酸摂取量が 1 標準偏差 (1SD) 上昇することに伴う MMSE27 点以下になるリスクを算出した。本解析は男女一緒に行い、調整要因として、性、第 2 次調査時の年齢、追跡期間、第 2 次調査の MMSE 得点、教育歴、BMI、家族全体の年収、喫煙習慣、アルコール摂取量、総身体活動量、病歴、独立変数がエネルギー摂取量以外の項目についてはエネルギー摂取量を投入した。

C. 研究結果

第 3 次から第 7 次調査で MMSE 得点が 27 点以下に分類されたケースは男性の 31.3% (のべ解析対象者数 1,137 人中 356 人)、女性の 27.8% (1,065 人中 296 人) であった。平均追跡期間は男性 8.0 年、女性 8.2 年であり、平均追跡調査参加回数は男性 3.8 回、女性 3.9 回であった。

表 1 に男性の食品群別摂取量 1 SD 上昇に伴う MMSE 得点 27 点以下になるリスクを示した。男性では、多変量調整後 (Model 3)、いずれの食品も、MMSE 得点低下リスクと有意な関連を示さなかった。

表 2 に女性の食品群別摂取量 1 SD 上昇に伴う MMSE 得点 27 点以下になるリスクを示した。女性では、穀類摂取量 (108 g/日) が 1SD 上昇に伴い MMSE 得点 27 点以下になるリスクが 1.43 (95% CI, 1.15-1.77; $p=0.001$) であった。一方、乳類摂取量が 1SD (128 g/日) 上昇に伴い MMSE 得点 27 点以下になるリスクは 0.80 (95% CI, 0.65-0.98; $p=0.034$) であった。

短鎖、中鎖、長鎖脂肪酸摂取量 1 SD 上昇に伴う、追跡調査における MMSE 得点 27 点

以下になるリスクの検討では、多変量調整後、脂質摂取量 1 SD 上昇に伴い、オッズ比は 0.816(95%CI : 0.686-0.971)と有意に低値を示した。短鎖、中鎖、長鎖脂肪酸摂取量では、短鎖または中鎖摂取量 1 SD 上昇に伴い、オッズ比は 0.855(95% CI : 0.747-0.978) または 0.840(95% CI : 0.740-0.953)と有意に低値を示した。短鎖脂肪酸の中では、酪酸およびヘキサ酸摂取量が、中鎖脂肪酸はオクタン酸、デカン酸ともに、それら摂取量が 1 SD 上昇するに伴い、MMSE 得点 27 点以下になるリスクが 14-15%低下した。長鎖脂肪酸ではオッズ比は 0.891(95% CI : 0.761-1.044)であり有意な関連性を認めなかった。

D. 考察

高年女性では、穀類、乳類摂取が多いことが、その後の認知機能低下リスクと有意な関連を示した。どの食品群が最も認知機能低下リスクと関連しているかを検討するために、他の食品群摂取量を調整すると、穀類摂取量(割合)が多いほど、認知機能低下リスクが上昇した(結果は示していない)。このため、穀類の種類(米、うどん・冷や麦、そば、パスタ、中華麺など)と認知機能低下リスクとの関連を検討したところ、うどんや冷や麦など小麦粉をベースとした麺類摂取が認知機能低下リスクと関連を示した。このことは、うどんや冷や麦が認知機能低下のリスクファクターということよりも、恐らく、うどんや冷や麦など単品で摂取することが多い穀類摂取(=副菜を伴わない食事)が認知機能低下の危険因子であることを示唆する結果と考える。

食品群別摂取量と認知機能低下リスクに

関しては、韓国高齢者において白米を中心とする食事パターンが認知機能障害と関連ありとする報告や、日本人高齢者においても米類が少なく、乳類、豆類、野菜類、海藻類を多く含む食事パターンが認知症発症リスクと負の関連を示しており、過多の穀類摂取、本研究集団では麺類が認知機能障害発症リスクを高める可能性が示唆された。

乳類に多く含まれるカルシウムやビタミン B 群が認知機能低下抑制効果を有する可能性が報告されているが、本研究では乳類摂取量だけでなく、乳類に特異的に含まれる短鎖脂肪酸や、豊富に含まれる中鎖脂肪酸が認知機能低下抑制効果を示した。

国内外問わず短鎖脂肪酸摂取が認知機能といかなる関連を有しているかを報告した疫学研究は我々の知る限り無く、先行疫学研究との比較はできなかった。In vivo あるいは in vitro 研究では、短鎖脂肪酸は経口摂取以外にも脊椎動物では細菌生態系により消化器官内で生産され、腸上皮細胞の重要なエネルギー源となるばかりでなく、最近では交感神経系を介してエネルギー恒常性の維持に関わる可能性や、酪酸が制御性 T 細胞の分化誘導活性を持ち免疫機能を高める可能性など、免疫系、中枢神経系においても重要な働きをもつ可能性が報告されつつある。本研究では生体内メカニズムを明らかにすることはできないが、乳糖不耐症でない成人男女において非加熱ヨーグルト摂取が血漿中の短鎖脂肪酸濃度を上昇させたことや(Rizkalla et al. Am J Clin Nutr 2000)、健康な若年男性においてオクタン酸およびデカン酸を含む中鎖脂肪酸摂取は血漿中のデカン酸濃度を上昇させたことが報告されている(Tholstrup et al. Am J

Clin Nutr 2004)。それ故、これら短鎖および中鎖脂肪酸摂取が血中濃度を上昇させる可能性と、生体内に取り込まれた短鎖・中鎖脂肪酸、および消化器官内で細菌生体系により生産された短鎖脂肪酸が消化管上皮細胞の働きにより、生体内免疫機能あるいは交感神経系を介して認知機能に好ましい影響を与えた可能性、あるいはこれら脂肪酸が生体内でエネルギーとして利用しやすく通常摂食下においても脳内神経細胞の機能維持に好ましい影響を与えた可能性が考えられた。

本研究で付記すべき限界点として、ベースライン調査で実施した3日間の食事秤量記録調査から得られた栄養摂取量のみで、個人の栄養素等摂取量を評価している点が挙げられる。栄養素等摂取量は加齢に伴い様々な因子により変化しうるため(Wakimoto et al. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001; Zhu et al. J Nutr Health Aging 2010)、追跡期間中の食事内容を反映できていない。他の地域在住高年者でも同様の結果が認められるか、再現性についての検証が必要と考えられる。

E. 結論

高年女性において、穀類摂取量は認知機能得点低下リスクを上昇させる可能性と、乳類摂取量はリスクを抑制しうる可能性が示唆された。また高年男女において、短鎖および中鎖脂肪酸摂取は、認知機能得点低

下リスクを抑制しうる可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

・Otsuka R, Kato Y, Nishita Y, Tange C, Nakamoto M, Tomida M, Imai T, Ando F, Shimokata H. Cereal intake increases and dairy products decrease risk of cognitive decline among elderly female Japanese. J Prev Alz Dis 2014;1(3):160-7.

・大塚礼, 加藤友紀, 西田裕紀子, 丹下智香子, 今井具子, 安藤富士子, 下方浩史. 地域在住高齢者における短鎖および中鎖脂肪酸摂取が8年間の認知機能得点低下に及ぼす影響. 日本栄養・食糧学会誌 (印刷中)

2. 学会発表

・大塚礼, 今井具子, 安藤富士子, 下方浩史. 地域在住高齢者における牛乳摂取と13年間の脳萎縮進行の有無に関する検討. 第73回日本公衆衛生学会総会, 11月7日, 宇都宮, 2014.

・大塚礼, 加藤友紀, 西田裕紀子, 丹下智香子, 安藤富士子, 下方浩史. 地域在住高齢男女における食品摂取と10年後の認知機能との関連. 第56回日本老年医学会学術集会, 6月12日, 福岡, 2014.

G. 知的財産権の出願・登録情報

特になし

表 1. 男性の食品群別摂取量 1 SD 上昇に伴う MMSE 得点 27 点以下になるリスク

		男性 (total n=1,137)			
			1 SD	Odds ratio (95%CI)	p value
エネルギー摂取量	1 SD kcal/day increase	Model 1	374	1.05 (0.87 - 1.25)	0.623
		Model 2		1.04 (0.86 - 1.25)	0.692
		Model 3		1.09 (0.90 - 1.31)	0.378
穀類	1 SD g/day increase	Model 1	146	1.18 (1.00 - 1.40)	0.056
		Model 2		1.20 (1.02 - 1.42)	0.032
		Model 3		1.18 (0.97 - 1.43)	0.103
いも類	1 SD g/day increase	Model 1	42	0.97 (0.82 - 1.15)	0.747
		Model 2		0.95 (0.81 - 1.11)	0.528
		Model 3		0.97 (0.83 - 1.13)	0.707
豆類	1 SD g/day increase	Model 1	55	0.93 (0.78 - 1.11)	0.429
		Model 2		0.93 (0.78 - 1.11)	0.417
		Model 3		0.96 (0.79 - 1.15)	0.649
緑黄色野菜	1 SD g/day increase	Model 1	74	0.83 (0.69 - 0.99)	0.041
		Model 2		0.84 (0.69 - 1.03)	0.087
		Model 3		0.86 (0.71 - 1.05)	0.144
緑黄色以外の野菜	1 SD g/day increase	Model 1	88	0.92 (0.78 - 1.09)	0.347
		Model 2		0.90 (0.77 - 1.06)	0.202
		Model 3		0.91 (0.77 - 1.07)	0.247
果物	1 SD g/day increase	Model 1	143	0.96 (0.82 - 1.13)	0.634
		Model 2		0.92 (0.79 - 1.07)	0.271
		Model 3		0.92 (0.78 - 1.07)	0.265
魚介類	1 SD g/day increase	Model 1	56	0.98 (0.82 - 1.17)	0.824
		Model 2		1.02 (0.86 - 1.21)	0.795
		Model 3		1.00 (0.85 - 1.19)	0.956
肉類	1 SD g/day increase	Model 1	36	0.95 (0.80 - 1.13)	0.576
		Model 2		0.99 (0.83 - 1.18)	0.908
		Model 3		1.01 (0.84 - 1.21)	0.931
卵類	1 SD g/day increase	Model 1	27	0.93 (0.78 - 1.10)	0.395
		Model 2		0.89 (0.75 - 1.04)	0.137
		Model 3		0.88 (0.75 - 1.05)	0.151
乳類	1 SD g/day increase	Model 1	134	0.99 (0.85 - 1.17)	0.939
		Model 2		0.95 (0.81 - 1.11)	0.516
		Model 3		0.95 (0.81 - 1.11)	0.533
菓子類	1 SD g/day increase	Model 1	37	0.96 (0.81 - 1.13)	0.622
		Model 2		0.94 (0.79 - 1.10)	0.428
		Model 3		0.93 (0.79 - 1.10)	0.412

Model 1の調整要因: 年齢(歳)、追跡期間(year).

Model 2の調整要因: Model 1 + 第2次調査のMMSE得点

Model 3の調整要因: Model 2 + 教育歴(9年以下,10-12年,13年以上), body mass index (kg/m²), 世帯年収(1-11 score), 喫煙(yes or no), 既往歴(心臓病、高血圧、脂質代謝異常、糖尿病), エネルギー摂取量(kcal/日: 独立変数がエネルギー摂取量以外の項目).

表2. 女性の食品群別摂取量 1 SD 上昇に伴う MMSE 得点 27 点以下になるリスク

		女性 (total n=1,065)			
			1 SD	Odds ratio (95%CI)	p value
エネルギー摂取量	1 SD kcal/day increase	Model 1	326	0.94 (0.76 - 1.17)	0.603
		Model 2		0.89 (0.71 - 1.11)	0.312
		Model 3		0.90 (0.72 - 1.12)	0.343
穀類	1 SD g/day increase	Model 1	108	1.38 (1.13 - 1.68)	0.002
		Model 2		1.29 (1.05 - 1.57)	0.013
		Model 3		1.43 (1.15 - 1.77)	0.001
いも類	1 SD g/day increase	Model 1	37	1.06 (0.86 - 1.30)	0.611
		Model 2		1.09 (0.89 - 1.34)	0.389
		Model 3		1.11 (0.88 - 1.40)	0.365
豆類	1 SD g/day increase	Model 1	47	0.80 (0.65 - 0.98)	0.035
		Model 2		0.82 (0.67 - 1.00)	0.053
		Model 3		0.84 (0.68 - 1.03)	0.094
緑黄色野菜	1 SD g/day increase	Model 1	72	0.95 (0.76 - 1.18)	0.626
		Model 2		1.00 (0.80 - 1.25)	0.993
		Model 3		1.07 (0.84 - 1.37)	0.563
緑黄色以外の野菜	1 SD g/day increase	Model 1	78	0.86 (0.70 - 1.06)	0.152
		Model 2		0.83 (0.67 - 1.02)	0.075
		Model 3		0.87 (0.70 - 1.08)	0.206
果物	1 SD g/day increase	Model 1	127	0.98 (0.79 - 1.22)	0.866
		Model 2		1.06 (0.85 - 1.32)	0.623
		Model 3		1.15 (0.90 - 1.46)	0.266
魚介類	1 SD g/day increase	Model 1	44	1.06 (0.86 - 1.30)	0.605
		Model 2		1.09 (0.89 - 1.33)	0.400
		Model 3		1.18 (0.94 - 1.47)	0.149
肉類	1 SD g/day increase	Model 1	29	0.88 (0.70 - 1.09)	0.244
		Model 2		0.83 (0.65 - 1.04)	0.109
		Model 3		0.83 (0.66 - 1.06)	0.138
卵類	1 SD g/day increase	Model 1	24	1.16 (0.93 - 1.45)	0.194
		Model 2		1.13 (0.89 - 1.42)	0.313
		Model 3		1.16 (0.93 - 1.46)	0.195
乳類	1 SD g/day increase	Model 1	128	0.78 (0.65 - 0.92)	0.004
		Model 2		0.77 (0.63 - 0.93)	0.007
		Model 3		0.80 (0.65 - 0.98)	0.034
菓子類	1 SD g/day increase	Model 1	39	1.00 (0.82 - 1.22)	0.982
		Model 2		0.96 (0.79 - 1.17)	0.694
		Model 3		1.01 (0.81 - 1.26)	0.934

Model 1の調整要因: 年齢(歳)、追跡期間(year).

Model 2の調整要因: Model 1 + 第2次調査のMMSE得点

Model 3の調整要因: Model 2 + 教育歴(9年以下,10-12年,13年以上), body mass index (kg/m²), 世帯年収(1-11 score), 喫煙(yes or no), 既往歴(心臓病、高血圧、脂質代謝異常、糖尿病), エネルギー摂取量(kcal/日: 独立変数がエネルギー摂取量以外の項目).

厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業）

分担研究年度終了報告書

検証コホート研究：都市近郊地域在住高齢者における
認知症発症要因に関する研究

研究分担者 島田 裕之

国立長寿医療研究センター生活機能賦活研究部 部長

研究要旨

本研究は、都市近郊に在住する高齢者を対象とし、認知機能の低下が将来の要介護状態に及ぼす影響を検討することを目的とした。65歳以上の高齢者 4393 名（平均年齢 71.8 ± 5.4 歳、男性 2135 名、女性 2258 名）であった。認知機能の程度により対象者を 6 群に分割して新規要介護認定をアウトカムとして、認知機能と要介護認定との関係を検討した。平均追跡期間は 29.4 か月であり、その間に 213 名（4.8%）が要介護認定を受けた。MCI の multiple domain において要介護認定のリスクが大きく（ハザード比（95%信頼区間）: 2.7（1.7-4.2））、MCI の multiple domain に全般的認知機能低下（mini-mental state examination が 23 以下）を複合して有している対象者で、よりたかいリスクが観察された（ハザード比（95%信頼区間）: 4.7（3.1-7.1））。これらの対象者は、近い将来において機能低下を起こす可能性が高く、地域での予防的な介入の必要性が示唆された。

A．研究目的

認知症に対する予防ならびに治療方法の確立は、我が国の医療・福祉情勢を勘案すると最重要課題の一つといえる。薬物療法を含めた認知症の治療法が確立していないため、認知症予防を目的とした予防的介入には大きな期待が寄せられている。認知症の臨床的前駆症状が表出し始める軽度認知機能障害（mild cognitive impairment: MCI）高齢者は、認知症へ移行するリスクが高い反面、認知機能が正

常に戻る可逆性を持ちあわしているため、予防的アプローチを行う対象層として着目されている。我々は MCI を操作的に定義するため、Alzheimer's Disease NeuroImaging Initiative (J-ADNI) の基準に準拠して、全般的認知機能検査である mini-mental state examination (MMSE) が 24 点以上であることを条件とした。そのため、MCI 高齢者を対象として解析を実施するとき、MMSE が 23 点以下の高齢者を除外して解析を実施してきた。し

かし、地域全体において MMSE が 23 点以下の高齢者は多数存在し、これら的高齢者がどのような転機を迎えるかを明確にする必要があると考えられた。

そこで本研究では、対象者を認知機能検査の結果から 1) 正常、2) MCI ではないが MMSE が 23 点以下、3) MCI single domain であり MMSE は 24 点以上、4) MCI single domain であり MMSE は 23 点以下、5) MCI multiple domain であり MMSE は 24 点以上、6) MCI multiple domain であり MMSE は 23 点以下の 6 群に対象者を分類して、新規要介護認定に対する危険度を比較し、どのような属性の高齢者のリスクが高いかを検討した。

B . 研究方法

対象者は平成 23 年度に愛知県大府市において高齢者機能健診を受診した 65 歳以上の高齢者 4393 名 (平均年齢 71.8±5.4 歳、男性 2135 名、女性 2258 名)であった。対象者の除外基準は、調査を完遂することが出来なかったこと、脳血管疾患、パーキンソン病、認知症、うつ病である者、mini-mental state examination が 19 点以下であることとした。調査項目は、MCI の判定のために、客観的認知機能低下を把握するため MMSE と National Center for Geriatrics and Gerontology-Functional Assessment Tool を用いて全般的認知機能、記憶、実行機能、注意機能を測定した。要介護認定の調査は、毎月の新規要介護認定の記録から月毎の集計をした。認知機能低下と新規要介護認定との関係を検討するために、

各群の比較をログランク検定にて実施し、年齢と性別を調整した Cox 比例ハザード分析を実施して、認知機能が正常な高齢者に対して各群の要介護認定におけるハザード比を算出した。

C . 研究結果

追跡調査が不能であった 15 名を除いた 4378 名のうち 213 名が新規要介護認定を受けた。各群における要介護認定率を図 1 に示した。MCI multiple domain において高い要介護認定率を示し、MMSE 23 点以下のみでは要介護認定を受けた者は多くなかった。ログランク検定では、認知機能が正常な対象者に比べてすべての群で有意差が認められた。MCI ではないが MMSE が 23 点以下の群と MCI single domain の群間には有意差が認められなかったが、MCI multiple domain との有意差は認められ、MCI multiple domain において高い要介護認定が確認された。

Cox 比例ハザードモデルにおいて、正常群に対して MCI ではないが MMSE が 23 点以下の群のハザード比 (95% 信頼区間) は 1.5 (0.9-2.5) であり、MCI single domain であり MMSE は 24 点以上の群では 2.1 (1.4-3.0)、MCI single domain であり MMSE は 23 点以下の群は 2.1 (1.2-3.6)、MCI multiple domain であり MMSE は 24 点以上の群は 2.7 (1.7-4.2)、MCI multiple domain であり MMSE は 23 点以下の群では 4.7 (3.1-7.1) であった。MCI ではないが MMSE が 23 点以下の群のハザード比を除いて全て有意な結果となり、特に MCI multiple domain であり、

かつ MMSE が 23 点以下の対象者におけるハザード比が高かった。

これらの結果は、要介護認定の発生に関しては MMSE23 点以下ということは大きな問題ではなく、MCI であることが問題であることが示唆された。また、MCI multiple domain でなおかつ MMSE が 23 点以下の者は要介護のリスクが大きく、何らかの対処が必要であることが示された。

表 1 各群における要介護認定発生の比較

	Cognitive healthy		nonMCI with GCI		MCI single without GCI		MCI single with GCI		MCI multiple without GCI	
	χ^2	P	χ^2	P	χ^2	P	χ^2	P	χ^2	P
nonMCI with GCI	5.102	0.024								
MCI single without GCI	22.090	0.000	0.819	0.365						
MCI single with GCI	23.012	0.000	3.166	0.075	1.478	0.224				
MCI multiple without GCI	44.749	0.000	6.749	0.009	4.731	0.030	0.431	0.511		
MCI multiple with GCI	171.497	0.000	33.593	0.000	37.028	0.000	11.382	0.001	8.368	0.004

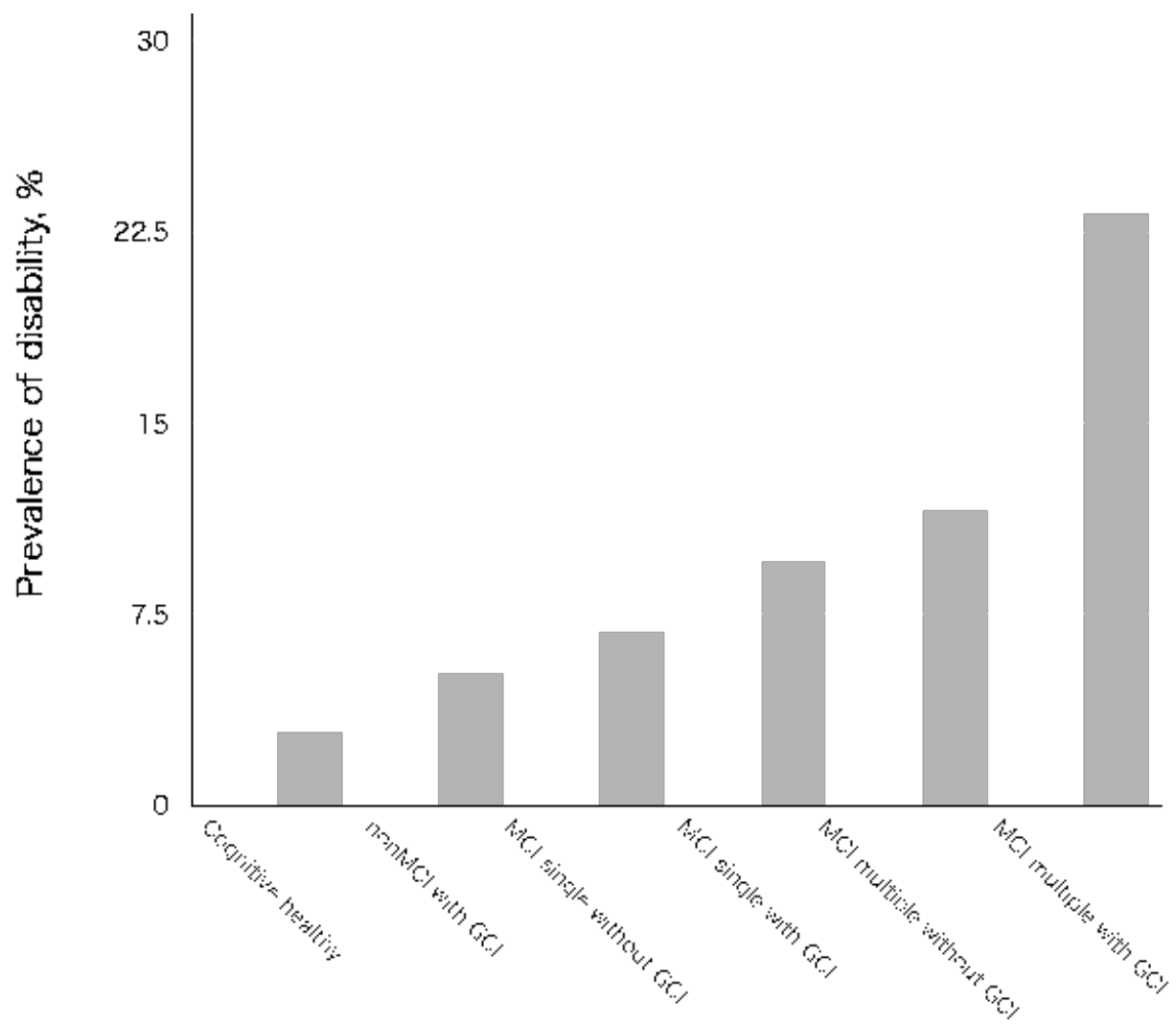


図 1 各群における要介護認定率

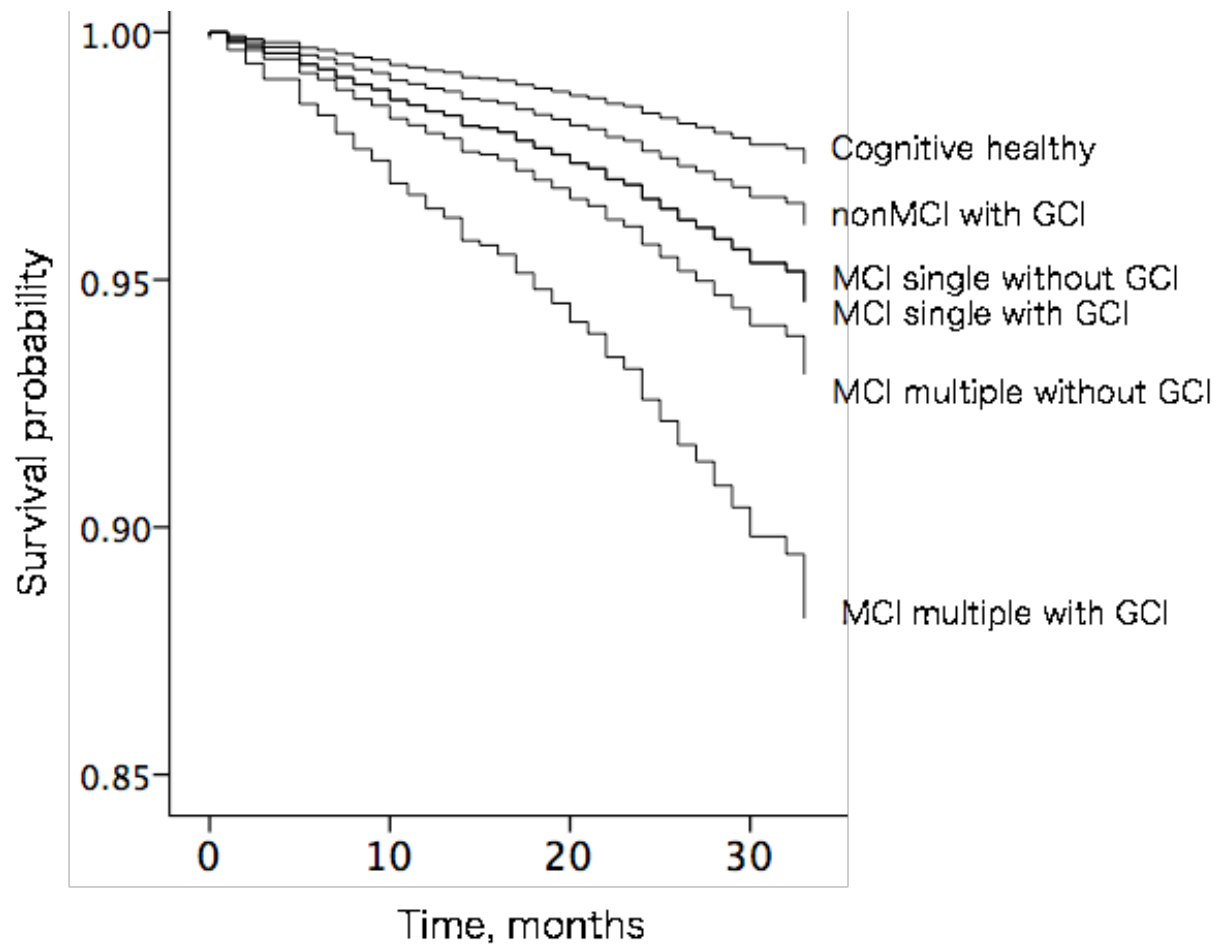


図2 要介護認定発生に対する累積生存確率

D . 研究発表

1 . 論文発表

Doi T, Makizako H, Shimada H, Tsutsumimoto K, Hotta R, Nakakubo S, Park H, Suzuki T. Objectively measured physical activity, brain atrophy, and white matter lesions in older adults with mild cognitive impairment. *Experimental Gerontology*, 62: 1-6, 2015.

Doi T, Shimada H, Makizako H, Tsutsumimoto K, Hotta R, Nakakubo S, Suzuki T. Association of insulin-like growth factor-1 with mild cognitive impairment and slow gait speed. *Neurobiol Aging*, 36: 942-947, 2015.

Makizako H, Shimada H, Doi T, Park H, Tsutsumimoto K, Uemura K, Lee S, Yoshida D, Anan Y, Ito T, Suzuki T. Moderate-Intensity Physical Activity, Cognition and APOE Genotype in Older Adults with Mild Cognitive Impairment. *Ann Gerontol Geriatric Res*, 1(1): 1002, 2014.

Shimada H, Park H, Makizako H, Doi T, Lee S, Suzuki T. Depressive symptoms and cognitive performance in older adults. *Journal of Psychiatric Research*, 57: 149-156, 2014.

Uemura K, Shimada H, Makizako H, Doi T, Tsutsumimoto K, Yoshida D, Anan Y, Ito T, Lee S, Park H, Suzuki T. Effects of mild and global cognitive impairment on the prevalence of fear of falling in

community-dwelling older adults. *Maturitas*. 78(1): 62-66, 2014. Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Uemura K, Lee S, Park H, Suzuki T. A large, cross-sectional observational study of serum BDNF, cognitive function, and mild cognitive impairment in the elderly. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6(69): 1-9, 2014.

Doi T, Shimada H, Makizako H, Tsutsumimoto K, Uemura K, Anan Y, Suzuki T. Cognitive function and gait speed under normal and dual-task walking among older adults with mild cognitive impairment. *BMC Neurology*, 14(1): 67, 2014.

2 . 学会発表

Shimada H, Makizako H, Doi T, Park H, Tsutsumimoto K, Suzuki T. Effects of Multicomponent Exercise in the Older Adults with Mild Cognitive Impairment. 2014 Alzheimer's Association International Conference, Copenhagen, Denmark, July 14, 2014.

Doi T, Shimada H, Park H, Makizako H, Tsutsumimoto K, Uemura K, Hotta R, Nakakubo S, Suzuki T. Slow gait, mild cognitive impairment and fall: obu study of health promotion for the elderly. 2014 ISPGR World Congress, Vancouver, BC, Canada, June 30, 2014.

土井剛彦, 島田裕之, 牧迫飛雄馬, 朴眩泰, 堤本広大, 鈴木隆雄. 健忘型軽度認知障害高齢者に対する複合的運動プログラムの効果検証. 第4回日本認知症予防学会学術集会, 東京, 2014年9月26日.

牧迫飛雄馬, Teresa LiuAmbrose, 島田裕之, 土井剛彦, 朴眩泰, 堤本広大, 上村一貴, 鈴木隆雄. 軽度認知障害を有する高齢者における身体活動, 海馬容量, 記憶の相互関連性. 第49回日本理学療法学術大会, 横浜, 2014年5月30日.

堀田亮, 土井剛彦, 島田裕之, 牧迫飛雄馬, 吉田大輔, 上村一貴, 堤本広大, 阿南祐也, 李相侖, 朴眩泰, 中窪翔, 鈴木隆雄. 地域在住高齢者における生活習慣と認知機能の関係. 第49回日本理学療法学術大会, 横浜, 2014年5月30日.

李成喆, 島田裕之, 朴眩泰, 李相侖, 吉田大輔, 土井剛彦, 上村一貴, 堤本広大, 阿南祐也, 伊藤忠, 原田和弘, 堀田亮, 裴成琉, 牧迫飛雄馬, 鈴木隆雄. 地域在住の高齢者を対象としたクレアチニンとうつ症状および認知機能との関連. 第49回日本理学療法学術大会, 横浜, 2014年5月30日.

土井剛彦, 島田裕之, 牧迫飛雄馬, 朴眩泰, 吉田大輔, 堤本広大, 上村一貴, 阿南祐也, 鈴木隆雄. 軽度認知機能障害と運動機能低下は相互作用により転倒との関連性が強くなるのか? 一歩行解析と認知機能評価による検討一. 第49

回日本理学療法学術大会, 横浜, 2014年5月30日.

原田和弘, 島田裕之, 朴眩泰, 牧迫飛雄馬, 土井剛彦, 李相侖, 吉田大輔, 堤本広大, 阿南祐也, 李成喆, 堀田亮, 裴成琉, 中窪翔, 上村一貴, 伊藤忠, 鈴木隆雄. 地域在住高齢者における外出頻度と認知機能との関係 運動器機能による差異. 第49回日本理学療法学術大会, 横浜, 2014年5月30日.

上村一貴, 東口大樹, 高橋秀平, 島田裕之, 内山靖. 軽度認知障害高齢者では注意負荷を伴うステップ反応動作において予測的姿勢調節の時間および潜在的エラーが増加する. 第49回日本理学療法学術大会, 横浜, 2014年5月30日.

島田裕之, 朴眩泰, 牧迫飛雄馬, 土井剛彦, 李相侖, 吉田大輔, 堤本広大, 阿南祐也, 李成喆, 堀田亮, 原田和弘, 裴成琉, 中窪翔, 上村一貴, 伊藤忠, 鈴木隆雄. 高齢者におけるうつ症状と認知機能 BDNF と脳萎縮との関係. 第49回日本理学療法学術大会, 横浜, 2014年6月1日.

裴成琉, 島田裕之, 朴眩泰, 牧迫飛雄馬, 土井剛彦, 李相侖, 吉田大輔, 堤本広大, 阿南祐也, 李成喆, 堀田亮, 原田和弘, 中窪翔, 上村一貴, 伊藤忠, 鈴木隆雄. 日本の高齢者におけるメタボリックシンドロームと認知機能との関係. 第49回日本理学療法学術大会, 横浜, 2014年6月1日.

E. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

特許取得

なし

実用新案登録

なし

その他

なし

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

農山村地域在住の高齢者を対象とした認知機能の縦断的变化の検討

分担研究者 吉田 英世（東京都健康長寿医療センター〔東京都老人総合研究所〕
研究部長 自立促進と介護予防研究チーム）

研究要旨

農山村地域在住の高齢者を対象に、認知機能の縦断的变化（10年間；2001年～2011年）より、認知機能低下に対する抑制・促進因子を、日常生活習慣の中から探索した。

初回調査は、1996年の秋田県上小阿仁村在住の65歳以上高齢者で、高齢者健康調査を受けた（852名）を対象に、その後、2001年、2011年に認知機能検査（MMSE）を中心とした追跡調査を実施した。このうち、1996年、2001年および2011年の各調査が完了した者は、236名（男性；87名、平均年齢83.8歳、女性；149名、平均年齢84.6歳）であった。

解析は、MMSEの総得点を、24点以上（認知機能正常）/23点以下（認知機能低下）に区分し、2001年から2011年の変化で、2001年時点で認知機能正常者（195名）のうち、認知機能維持（正常（2001年） 正常（2011年））；143名と、認知機能悪化（正常（同） 低下（同））；52名の2群に区分し、ロジスティックモデルにより、目的変数に（悪化、vs 維持）とし、説明変数に1996年の各測定・調査項目を取り入れ、年齢、性別、学歴で調整したオッズ比を算出した。

その結果、認知機能悪化（対；維持）に関する要因を分析したところ、食品摂取頻度は、牛乳（ほとんど毎日飲む vs 2日に一回以下飲む）のオッズ比が、0.39（0.20～0.77； $p=0.01$ ）であった。また、嗜好品では、喫煙（吸う vs 吸わない）のオッズ比が、9.94（1.43～69.08； $p=0.02$ ）であった。そして、睡眠は、睡眠時間（8時間以上 vs 8時間未満）のオッズ比は、1.85（0.93～3.69； $p=0.07$ ）であった。さらに、趣味は、趣味の頻度（よくする vs ほとんどしない）のオッズ比は、0.45（0.20～1.04； $p=0.06$ ）であった。血液検査項目では、総コレステロール（低値；201mg/dl未満 vs 高値；201mg/dl以上）のオッズ比が、2.06（1.03～4.14； $p=0.04$ ）であった。

認知機能悪化を抑制する因子は、牛乳の摂取頻度が多いこと、趣味をよくすることであり、一方、認知機能悪化を促進する因子としては、喫煙をすること、睡眠時間が長いこと、総コレステロールが低いことが挙げられた。

A．研究目的

本研究班では、地域在住高齢者を対象に認知機能障害の加齢変化や、その発症促進因子・抑制因子を探ることが目標である。

そこで、本報告の目的は、農山村地域在住の高齢者を対象に、認知機能の縦断的变化（10年間；2001年～2011年）より、認知機能低下に対する抑制・促進因子を、初回調査（1996

年）における日常生活習慣の中から探索することである。

B．研究方法

1．調査対象者と調査方法

1) 初回調査（1996年9月）

1996年の対象者は、秋田県上小阿仁村在住の65歳以上高齢者；1011名（施設入所者は除

く)であった。調査方法は、会場招待型調査および個別訪問調査(面接調査のみ)にて実施した。調査期間は、1996年9月下旬(会場調査)、10~11月(訪問調査)であった。調査項目は、会場調査では、身体計測(身長、体重)、運動機能(握力、開眼・閉眼片足立ち)、骨密度(前腕部;DXA法)血液検査(総コレステロール、アルブミンなど)および、面接聞き取り調査(食物摂取頻度(10項目)飲酒・喫煙、運動習慣、睡眠時間、趣味、地域参加など)であった。

本調査の測定・調査完了者;756名(会場調査)、96名(訪問調査)計852名であった。

2) 追跡調査 (2001年)

追跡調査は、前述の同村在住の70歳以上高齢者(施設入所者を除く)804名を対象とした。調査方法は、調査員による面接聞き取り調査を、会場招待型調査と個別訪問調査にて2001年10月上旬に実施した。調査は、老年症候群に関する内容であり、調査項目は、認知機能検査(MMSE)、主観的健康観、転倒・骨折歴、尿失禁、移動能力、ADL、老研式活動能力指標(生活機能評価)などであった。

本調査の調査完了者は、595名であった。

3) 追跡調査 (2011年)

追跡調査の調査対象者は、前々述の同村在住の80歳以上高齢者366名(村外入院・入所、長期不在を除く)であった。調査方法は、調査員による個別訪問調査で、2011年11月に実施した。調査は、主に要介護予防に関する調査で、基本的には2001年調査に準じた内容であり、認知機能検査(MMSE)、基本チェックリスト、膝痛・腰痛、主観的健康観、転倒・骨折歴、尿失禁、移動能力、ADL、老研式活動能力指標(生活機能評価)、運動習慣、食習慣、および要介護認定状況である。

本調査の調査完了者は、267名であった。

2. 解析

解析対象者は、1996年の初回調査受診者のうち、追跡調査(2001年)および追跡調査(2011年)の両年ともに認知機能検査(MMSE)を測定完了した236名である。このうち男性は、87名(平均年齢±標準偏差;83.8±3.6歳)、女性が、149名(平均年齢±標準偏差;84.6±3.0歳)であった。

解析では、MMSE得点を、24点以上(認知機能「正常」)、23点以下(認知機能「低下」)に区分して、2001年から2011年の変化を4群(1群;正常(2001年) 正常(2011年)、2群(正常(2001年) 低下(2011年)、3群;低下(2001年) 正常(2011年)、4群;低下(2001年) 低下(2011年))に区分した。

このうち、解析では、2001年時点で認知機能が正常な、1群(143名)と2群(52名)の、計195名を用い、同時点で認知機能が低下していた3群(10名)、4群(31名)の、計41名は、解析の対象外とした。

そして、解析では、「1群;認知機能維持」に対する「2群;認知機能悪化」のリスクを、初回調査(1996年)の各測定・調査項目を取り入れ、性別、年齢、学歴で調整したロジスティックモデルにて解析した。

以下に、本解析に用いた測定・調査項目を記す。

食物摂取頻度(10品目)

魚類(1.ほとんど毎日摂取、2.二日に1回摂取、3.一週間に1、2回摂取、4.ほとんど食べない)、肉類(同)、たまご(同)、牛乳(同)、大豆製品(同)、緑黄色野菜(同)、海藻類(同)、いも類(同)、果物類(同)、油脂類(同)、解析では、各カテゴリーを、「ほとんど毎日摂取」と、「2日に1回以下(2.二日に1回摂取、3.一週間に1、2回摂取、4.ほとんど食べない)」の2区分にし、「2日に1回以下」に対する「ほとんど毎日摂取」のオッズ比を算出した。

飲酒・喫煙

現在の飲酒状況（1.飲んでいる、2.やめた、3.以前より飲まない）解析は、「以前より飲まない」に対する「飲んでいる」、「やめた」のそれぞれのオッズ比を算出した。

現在の喫煙状況（1.吸っている、2.やめた、3.以前より吸わない）解析は、「以前より吸わない」に対する「吸っている」、「やめた」のそれぞれのオッズ比を算出した。

運動習慣・趣味・睡眠時間・地域活動

定期的な散歩・体操（1.している、2.していない）解析は、「していない」に対する「している」のオッズ比を算出した。

趣味（1.している、2.ときどきする、3.ほとんどしない）解析は、「ほとんどしない」に対する「している」、「ときどきする」のそれぞれのオッズ比を算出した。さらに、3カテゴリー間の傾向性オッズ比も算出した。

睡眠時間（1.6時間未満、2.6～7時間未満、3.7～8時間未満、4.8～9時間未満、5.9時間以上）解析は、各カテゴリーを、「1.6時間未満、2.6～7時間未満、3.7～8時間未満」と、「4.8～9時間未満、5.9時間以上」の2区分にし、「8時間未満」に対する「8時間以上」のオッズ比を算出した。

地域活動（1.している、2.していない）解析は、「していない」に対する「している」のオッズ比を算出した。

血液生化学検査

総コレステロール；中央値で2区分し、「201mg/dl以上（高値）」に対する「201mg/dl未満（低値）」のオッズ比を算出した。また、3分位値で3区分し、「216mg/dl以上（高値）」に対する「187mg/dl以上、216mg/dl未満（中間値）」、「187mg/dl未満（低値）」のオッズ比を算出した。

アルブミン；中央値で2区分し、「4.2g/dl以上（高値）」に対する「4.2g/dl未満（低値）」のオッズ比を算出した。また、3分位値で3区分し、「4.4g/dl以上（高値）」に対する「4.2g/dl以上、4.4g/dl未満（中間値）」、「4.2g/dl未満（低値）」のオッズ比を算出した。

（倫理面への配慮）

調査参加者の個人情報保護のために、データには個人名はなく、データ解析用に設定された番号のみを用いてデータの連結ならびに統計解析を行った

C. 研究結果

1. MMSE 得点変化（男女別）

MMSE 得点の変化（平均値±標準偏差）は、男性が、26.5±2.9点（2001年）25.4±4.4点（2011年）に対応のあるt検定； $p<0.05$ ）であり、一方、女性は、26.5±2.9点（2001年）24.0点±4.4（2011年）で（同検定； $p<0.01$ ）といずれも有意にMMSEの得点が低下していたが、女性は、男性に比べて、その得点の低下（率）が大きかった。

2. 認知機能変化；維持、悪化の人数（率） （男女別）

認知機能変化（維持、悪化）の人数（率）は、男性では、認知機能維持；61名（83.6%）、認知機能悪化；12名（16.4%）、女性は、認知機能維持；82名（67.2%）、認知機能悪化；40名（32.8%）であった。男女間で認知機能悪化割合に有意な差があり（ χ^2 検定； $p<0.05$ ）、女性は、男性に比べて、認知機能悪化の割合が高かった。

3. 認知機能悪化の発症要因（表1～4）

以下に、認知機能悪化の発症に関して、有意； $p<0.05$ （有意な傾向； $p<0.1$ ）があった調査項目のオッズ比（95%信頼区間；有意確率）

を示す。

食品摂取頻度では、牛乳（ほとんど毎日飲む vs 2日に一回以下飲む）のオッズ比が、0.39（0.20～0.77； $p=0.01$ ）であった。

嗜好品では、飲酒（やめた vs 飲まない）のオッズ比が、6.30（1.24～32.66； $p=0.03$ ）であり、男性に限定すると、そのオッズ比は、21.11（0.81～547.88； $p=0.07$ ）であった。

喫煙（吸う vs 吸わない）のオッズ比が、9.94（1.43～69.08； $p=0.02$ ）であり、男性に限定すると、そのオッズ比は、9.12（0.78～107.15； $p=0.08$ ）であった。

睡眠は、睡眠時間（8時間以上 vs 8時間未満）のオッズ比は、1.85（0.93～3.69； $p=0.08$ ）であった。さらに、趣味は、趣味の頻度（よくする vs ほとんどしない）のオッズ比は、0.45（0.20～1.04； $p=0.06$ ）であった。また、3カテゴリー間の傾向性のオッズ比は、0.67（0.44～1.01； $p=0.06$ ）であった。

血液検査項目では、総コレステロール（低値；201mg/dl 未満 vs 高値；201mg/dl 以上）のオッズ比が、2.06（1.03～4.14； $p=0.04$ ）であった。さらに、同（中間値；187mg/dl 以上、216mg/dl 未満 vs 高値；216mg/dl 以上）のオッズ比が、2.26（1.03～4.14； $p=0.06$ ）であった。

また、アルブミン（中間値；4.2 g/dl 以上、4.4 g/dl 未満 vs 高値；4.4 g/dl 以上）のオッズ比が、2.22（0.91～5.39； $p=0.08$ ）であった。

D．考察

本研究では、地域在住高齢者を対象に認知機能の悪化を抑制する因子ならびに促進因子を探索した。

このなかで、認知機能悪化の抑制因子として、牛乳の摂取頻度が多いことが取り上げられた。このことは、ozawa らの久山町研究よれば、大豆、豆腐、野菜、海藻、牛乳、チーズの食材を多く摂取する群で、認知症の発症

リスクが少なかったと報告されており、牛乳の摂取は認知機能の保持の有用性が示唆された。

また、趣味をよくすることも認知機能悪化の抑制因子として抽出された。これも、小長谷らの地域在住高齢者を対象とした調査によれば、認知機能が低下するリスクが低い人は、経済的に余裕があり、趣味を持ち、新聞は本を読む人を挙げている。これは、本研究結果と符合するものであり、さらに、我々の昨年度の本研究報告のなかで、「高齢女性において、本や雑誌を読まないことが、その後の認知機能の低下に影響があること」を示しており、小長谷らの研究結果と同様であった。

一方、認知機能悪化を促進する因子としては、喫煙することがある。先行研究では、Carmelli らは、60歳代の男性を対象として、現在の喫煙者は、非喫煙者に比べて、認知機能低下の危険性が2倍高いと述べられており、本研究も同様の結果であった。

睡眠時間が長いことも、認知機能悪化を促進する因子として取り上げられたが、Jasusent らの高齢者の睡眠障害と認知機能低下との研究によれば、日中の過度の眠気（EDS）は、明らかに認知機能低下を招くと述べている。本研究では、睡眠時間が長い（過睡眠）という状態の把握にとどまっており、EDS の状況は不明であるが、何らかで関わりがあるとも考えられ、今後の検討課題である。

最後に、低コレステロール血症が認知機能悪化の要因であったが、篠原らは、地域在住の60歳以上の高齢者の脳健診を通じて、低HDL/LDLコレステロール血症が認知機能低下との関連の可能性を見出している。われわれの報告は、総コレステロール値であり、厳密には異なるが、同様の傾向を示しているものと考えられた。

E．結論

農山村地域在住高齢者における10年間の

認知機能の変化において、その悪化群（対；維持群）に関する要因を分析したところ、認知機能悪化を抑制する因子は、牛乳の摂取頻度が多いこと、趣味をよくすることであり、一方、認知機能悪化を促進する因子としては、喫煙をすること、睡眠時間が長いこと、総コレステロールが低いことが挙げられた。

F．健康危険情報

特になし

G．研究発表

1．論文発表

1) Iwasa H, Kai I, Yoshida Y, Suzuki T, Kim H, Yoshida H. Information processing speed and 8-year mortality among community-dwelling elderly Japanese. J Epidemiol. 24(1), 52-9, 2014.

2) Kojima N, Kim H, Saito K, Yoshida H, Yoshida Y, Hirano H, Obuchi S, Shimada H, Suzuki T. Association of knee-extension strength with instrumental activities of daily living in community-dwelling older adults. Geriatr Gerontol Int. 14(3), 674-80, 2014.

2．学会発表

1) 吉田英世、金憲経、吉田祐子、小島成美、金美芝、清水容子、平野浩彦、鈴木隆雄. 地域在住高齢者における骨粗鬆症（低骨量）が動脈硬化性疾患の発症に及ぼす影響. 第 16 回日本骨粗鬆症学会，東京，2014.10.23-25.

2) 吉田英世、井原一成、島田裕之、吉田祐子、小島成美、金美芝、平野浩彦、金憲経、長谷川千絵、飯田浩毅、天野雄一、端詰勝敬、蜂須貢. 地域高齢者の脳神経由来栄養因子の血清濃度はうつ病発症後低下する. 第 73 回日本公衆衛生学会総会，宇都宮，2014.11.5-7.

H．知的財産権の出願・登録状況

1．特許取得

特になし

2．実用新案登録

特になし

3．その他

特になし

表 食物摂取頻度(10品目)

食物	カテゴリー		オッズ比	95%信頼区間		有意確率
魚類	ほとんど毎日	vs 2日に1回以下	0.76	0.26	~ 2.23	0.61
肉類	ほとんど毎日	vs 2日に1回以下	0.87	0.37	~ 2.08	0.76
たまご	ほとんど毎日	vs 2日に1回以下	0.98	0.50	~ 1.90	0.94
牛乳	ほとんど毎日	vs 2日に1回以下	0.39	0.20	~ 0.77	0.01
大豆製品	ほとんど毎日	vs 2日に1回以下	0.93	0.47	~ 1.85	0.93
緑黄色野菜	ほとんど毎日	vs 2日に1回以下	0.64	0.28	~ 1.47	0.64
海草類	ほとんど毎日	vs 2日に1回以下	1.20	0.62	~ 2.33	0.59
いも類	ほとんど毎日	vs 2日に1回以下	0.66	0.33	~ 1.33	0.25
果物類	ほとんど毎日	vs 2日に1回以下	0.97	0.44	~ 2.16	0.95
油脂類	ほとんど毎日	vs 2日に1回以下	0.60	0.30	~ 1.21	0.15

注) 年齢、性別、学歴調整済オッズ比

表2 飲酒・喫煙

食物	カテゴリー		オッズ比	95%信頼区間		有意確率
飲酒	飲む	vs 以前より飲まない	1.83	0.72	~ 4.68	0.21
	やめた	vs 以前より飲まない	6.30	1.21	~ 32.66	0.03
飲酒(男性のみ)	飲む	vs 以前より飲まない	3.46	0.25	~ 47.63	0.35
	やめた	vs 以前より飲まない	21.11	0.81	~ 547.88	0.07
喫煙	吸う	vs 以前より吸わない	9.94	1.43	~ 69.08	0.02
	やめた	vs 以前より吸わない	4.24	0.67	~ 27.00	0.13
喫煙(男性のみ)	吸う	vs 以前より吸わない	9.12	0.78	~ 107.15	0.08
	やめた	vs 以前より吸わない	3.45	0.31	~ 37.97	0.31

注) 年齢、性別、学歴調整済オッズ比

表3 運動習慣・趣味・睡眠時間・地域活動

	カテゴリー		オッズ比	95%信頼区間			有意確率	
散歩・体操	している	vs	していない	0.87	0.44	~	1.72	0.70
スポーツ	している	vs	していない	0.42	0.11	~	1.57	0.20
趣味	よくする	vs	ほとんどしない	0.45	0.60	~	1.04	0.06
	ときどきする	vs	ほとんどしない	0.61	0.28	~	1.34	0.22
趣味	傾向性		0.67	0.44	~	1.01	0.06	
睡眠時間	8時間以上	vs	8時間未満	1.85	0.93	~	3.69	0.08
地域活動	している	vs	していない	0.76	0.38	~	1.53	0.45

注) 年齢、性別、学歴調整済オッズ比

表4 血液生化学検査

項目	カテゴリー		オッズ比	95%信頼区間			有意確率	
総コレステロール	201mg/dl未満	vs	201mg/dl以上	2.06	1.03	~	4.14	0.04
総コレステロール	187mg/dl未満	vs	216mg/dl以上	2.26	0.96	~	5.36	0.06
	187mg/dl以上 216mg/dl未満	vs	216mg/dl以上	1.43	0.63	~	3.24	0.39
アルブミン	4.2g/dl未満	vs	4.2g/dl以上	1.06	0.53	~	2.11	0.85
アルブミン	4.2g/dl未満	vs	4.4g/g以上	1.72	0.70	~	4.22	0.24
	4.2g/dl以上 4.4g/dl未満	vs	4.4g/g以上	2.22	0.91	~	5.39	0.08

注) 年齢、性別、学歴調整済オッズ比

厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業）
分担研究平成26年度終了報告書

地域在住高齢者の認知症による要支援・要介護認定に關与する初年度要因の解析

研究分担者 森本茂人（金沢医科大学高齢医学教授）

研究要旨

石川県U町における平成20年度の匿名化健康診査データを有する地域在住高齢者1,078名のうち糖尿病治療例は184例であり、後者の群では平成24年度末まで5年間に42名が初回要支援・要介護認定を受けた。このうち主治医意見書の第一病名より骨関節疾患、認知症、脳卒中、その他疾患の4群に分類し、初年度健康診断データのうち要支援・要介護認定に繋がる交絡因子を特定した。これら因子で補正した5年間の初回要支援・要介護認定率は初年度HbA1c値6.5- $<$ 7.0%で底値となり、この群と比しHbA1c値 $<$ 6.0%群で有意($p=0.039$, Hazard比3.62)の高値を示した。また糖尿病治療下で、認知症が主治医意見書の第一病名であった5年間の要支援・要介護認定は、HbA1c値 \geq 6.0%群に比しHbA1c値 $<$ 6.0%群で有意に高率であったが($p<0.001$, Hazard比23.9)、他の第一病名群では有意差を認めなかった。以上より、認知症による要支援・要介護認定例のうち相当数が、糖尿病治療例のうちHbA1c $<$ 6.0%に至る過治療に起因する可能性がある。

A. 研究目的

地域在住高齢者において認知症の発症は自立生活そのものが困難となる。我が国においては認知症による要支援・要介護認定の急増が予想されることから、地域社会での認知症に対する介護予防につき早急に諸種の対策を確立させていくこと必要となっている。しかし、地域在住高齢者において、将来、認知症による要支援・要介護認定に繋がる特定の生活機能障害、疾病状況の詳細は把握されていない。一方、糖尿病罹患は将来の認知症発症を約1.5-2.5倍も増加させることが知られているが、地域在住糖尿病治療下高齢者でのHbA1cでの治療目標については十分調査されていない。本研究では糖尿病治療下の地域在住高齢者を対象に、5年間の認知症による要支援・要介護認定とHbA1c値との関連につき検討した。

B. 研究方法

平成20年度の高齢者健診および生活機能調査データを有し、要支援・要介護認定

を受けていない65歳以上の高齢者1,091名のうち平成24年度の末までの5年間に転出した13名を除く1,078名のうち糖尿病で治療(血糖降下剤およびインシュリンの使用)を受けている184名(男性100名、女性84名、平均75.6 \pm 6.2歳)を対象とした。平成24年度末までの5年間、健常例134名(対象全体184名に対する割合:72.8%)、初回要支援・要介護例42名(22.8%)、死亡例13名(7.1%)を特定した。このうち初回要支援・要介護例42名については、主治医意見書の生活機能低下の直接の原因となっている疾患のうち第一病名から、骨関節疾患12名(6.5%)、認知症11名(6.0%)、脳卒中7名(3.8%)、その他疾患12名(6.5%)の4群に分類した(図1)。初年度平成20年度の健診データのうち、既往歴である心疾患既往、脳卒中既往、合併症である慢性腎臓病(eGFR $<$ 60 ml/min/1.73 m²)、高血圧(\geq 140/90 mmHg、または降圧薬使用)、脂質異常症(空腹時血漿LDL-コレステロール値 \geq 140 mg/dl、ト

リグリセリド値 ≥ 150 mg/dl、HDL-コレステロール値 < 40 mg/dl のいずれか、または脂質異常症治療薬服用)、高尿酸血症 (> 7 mg/dl または高尿酸血症治療薬服用)、低アルブミン血症 (< 4 g/dl)、および独り暮らしを用いて、5年間健常群 134 名を対照群とし、平成 24 年度までの 5 年間の認知症による初回要支援・要介護認定例 11 名において、年齢、性、および Mann-Whitney U test あるいは χ^2 test にて $p < 0.20$ を与える全ての要因を交絡因子とし、Cox-Hazard 多重回帰を用いて、認知症による初回要支援・要介護認定に至る初年度の HbA1c での治療目標につき解析した。

(倫理面への配慮)

上記データはすべて地域包括支援センターにて匿名化され取り扱われている。また本研究は金沢医科大学倫理委員会の承諾を得ておこなっている

C. 研究結果

糖尿病治療を受け5年間健常であった例を健常例対照群とし、これに対する骨関節疾患、認知症、脳卒中、その他疾患による要支援・要介護認定群での Mann-Whitney U

test あるいは χ^2 test による各調査項目の有意確率を表 1 に示す。年齢、性、および $p < 0.20$ を示す調査項目を Cox-Hazard 多重回帰に用いた。

糖尿病治療下での到達 HbA1c 値と 5 年間の要支援・要介護認定の関係を図 2 に示す。上記因子で補正した 5 年間の初回要支援・要介護認定率は初年度 HbA1c 値 6.5- $< 7.0\%$ で底値となり、この群と比し HbA1c 値 $< 6.0\%$ 群で有意 ($p = 0.039$, Hazard 比 3.62、95% 信頼区間 1.07-12.26) の高値を示した。

糖尿病治療下での到達 HbA1c 値 $\geq 6.0\%$ を対照群とし、上記因子で補正した $< 6.0\%$ 群での 5 年間の骨関節疾患、認知症、脳卒中、その他疾患による要支援・要介護認定の Hazard 比を図 3 に示す。糖尿病治療下で、認知症が主治医意見書の第一病名であった 5 年間の要支援・要介護認定は、HbA1c 値 $\geq 6.0\%$ 群に比し HbA1c 値 $< 6.0\%$ 群で有意に ($p < 0.001$, Hazard 比 23.9、95% 信頼区間 4.34-131) 高率であったが、主治医意見書の第一病名が骨関節疾患、脳卒中、その他疾患であった 5 年間の要支援・要介護認定では HbA1c 値 $\geq 6.0\%$ 群と HbA1c 値 $< 6.0\%$ 群の間で有意差を認めなかった。

図 1 . 地域在住高齢者の 1,078 名のうち糖尿病治療例 184 例の 5 年後の帰結

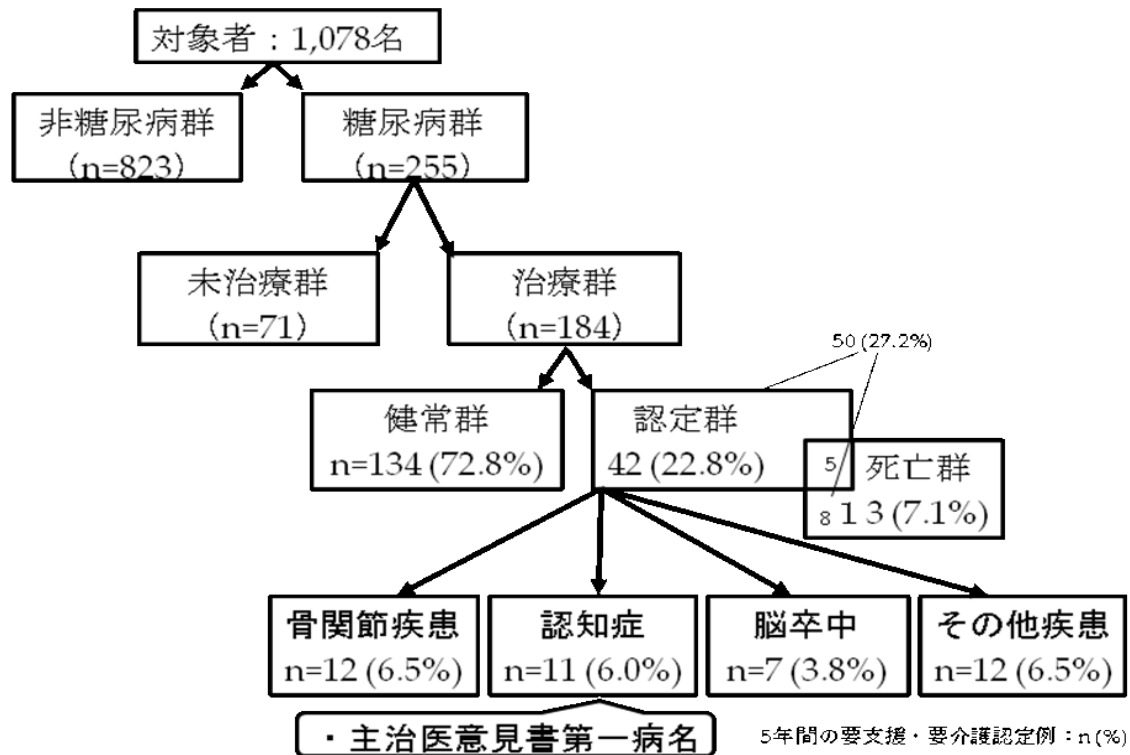


表 1 . 糖尿病治療例における主治医意見書第一病名要支援・要介護認定例と健常例との比較

	健常例	認定例			
	(≥65 歳)	骨関節	認知症	脳卒中	他疾患
総数	n = 134	n = 12	n = 11	n = 7	n = 12
年齢 (歳)	73.8±5.7	80.3±6.7**	80.4±3.2**	82.3±5.2**	79.3±4.9**
≥75 歳 (%)	45.5	83.3**	100**	100**	83.3**
性別 (女性%)	40.1	75.0*	54.5	42.9	41.7
BMI (kg/m ²)	23.8±3.1	22.8±3.1	22.6±2.7	23.1±3.5	24.5±2.9
独り暮らし (%)	16.4	8.3	36.4*	0	16.7
脳卒中既往歴 (%)	6.9	8.3	0	14.3	8.3
心疾患既往歴 (%)	12.2	8.3	18.2	42.9*	50.0**
CKD (%)	35.1	41.7	63.6*	57.1	50.0
高血圧 (%)	74.6	75.0	81.8	100*	75.0
脂質異常症 (%)	49.3	25.0*	72.7	28.6	58.3
高尿酸血症 (%)	10.4	0	18.2	28.6*	8.3
低 Alb 血症 (%)	6.7	33.3**	9.1	42.9**	8.3

健常群との比較 (必要時は Fisher の直接法使用) : *p<0.20, **p<0.05

図 2 地域在住高齢者の 1,078 名のうち糖尿病治療例 184 例の 5 年後の帰結。Cox 回帰:年齢、性、独り暮らし、慢性腎臓病、高血圧、脂質異常症、高尿酸血症、低アルブミン血症、心疾患既往歴、にて補正。*p<0.05

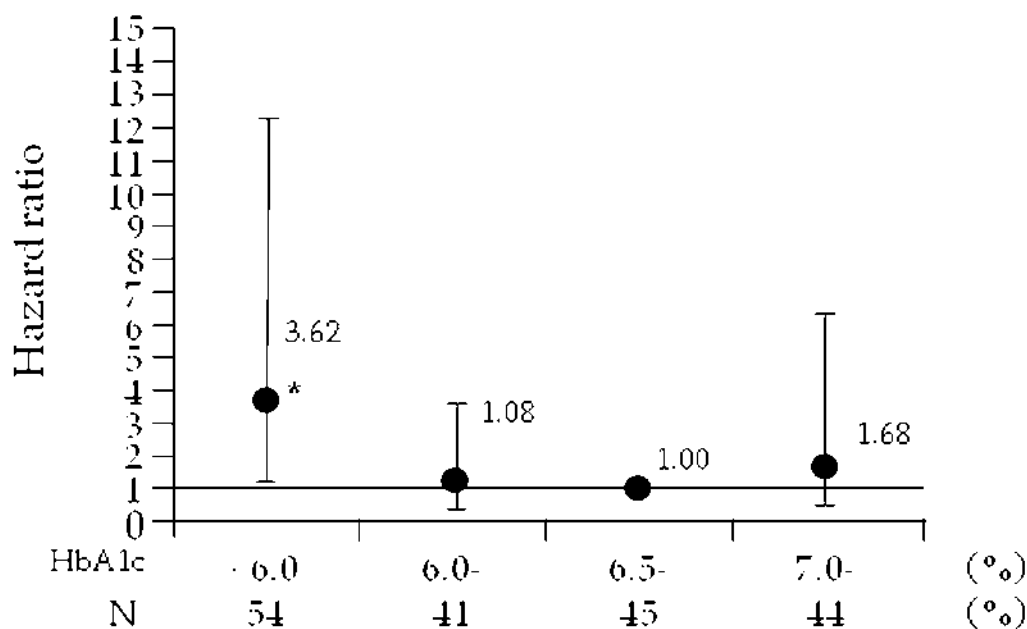
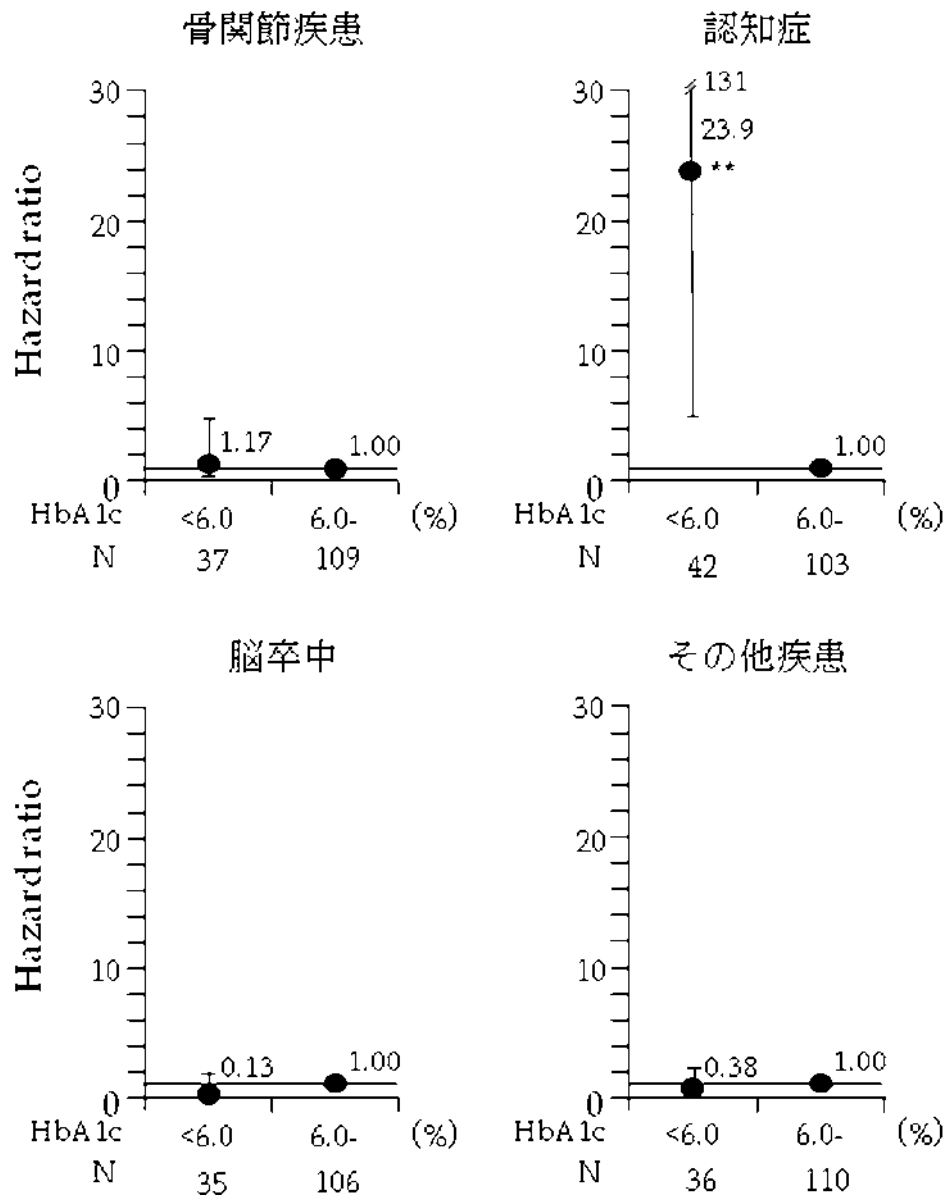


図3. 糖尿病治療薬による到達 HbA1c 値と認定。Cox 回帰：年齢、性、独り暮らし、慢性腎臓病、高血圧、脂質異常症、高尿酸血症、低アルブミン血症、心疾患既往歴、にて補正。

**p<0.01



D. 考察

糖尿病治療例における心血管疾患の発症・死亡率は、1型糖尿病例 (Eeg-Olofsson K, et al. Diabetes Care 33:1640- 1646, 2010) や若年者を多く含む集団 (Eeg-Olofsson K, et al. Journal of Internal Medicine 268; 471- 482, 2010, ADVANCE研究 : The ADVANCE Collaborative Group. N Engl J Med 358:

2560- 72, 2008, UKPDS研究 : Holman RR, et al. N Engl J Med 359: 1577- 89, 2008, VADT研究 : Duckworth W, et al, N Engl J Med 360: 129- 39, 2009) での検討ではJ型現象は認められておらず、厳格な血糖管理を求める根拠となっている。しかし高齢者糖尿病例においては治療下の HbA1c値に対し、HbA1c値最高域はもちろ

ん、HbA1c値最低域でも心血管疾患の発症・死亡率が増加するJ型現象を示すことが知られている。J型現象の底値は、比較的若年者が多い集団（平均年齢が63歳）ではHbA1cが5.4-5.5%と低い値も報告されているが（Kowall B et al. Eur J Epidemiol 26: 637- 645, 2011）、60歳以上の高齢者糖尿病例では心血管疾患の発症・死亡率におけるHbA1c値の底値は6.0-8.0%とされ、<6.0%では死亡率が上昇することが報告されている（HUANG ES, et al. Diabetes Care 34: 1329- 1336, 2011）。またイギリスの48,000例の治療下2型糖尿病例でのHbA1cの底値は6.7-9.9%で、<6.7%では死亡率の上昇が認められた（Balkau B, et al. Lancet. 375(9713): 438-40, 2010）。さらに治療種別では、スウェーデンにおける32,871例の地域在住治療下2型糖尿病例において、経口糖尿病薬例では心血管疾患の発症・死亡率におけるHbA1c値の底値は6.8%であったのに対し、インスリン使用例における底値は7.3%と、より低血糖に対し慎重な治療が求められることが報告されている（Ostgren CJ, et al. Diabet. Med. 30, e170- e177, 2013）。さらにACCORD研究においては、厳格なHbA1c管理を目指した群（目標<6.0%、到達値平均6.4%）では緩徐なHbA1c管理を目指した群（目標<7.5%、到達値平均8.1%）に比して総死亡率が22%上昇したことも報告されている（Turnbull B, et al. Engl J Med 358: 2545- 2559, 2008）。

上記のごとく、糖尿病高齢者の心血管疾患発症・死亡についての報告はあるものの、糖尿病治療下地域在住高齢者におけるHbA1c値と要支援要介護認定との関係につき調査した研究はない。今回の調査研究

においては、地域在住高齢者におけるHbA1c値と5年間にわたる要支援要介護認定および死亡との関係を検討し、HbA1c値が6.0%未満の例では6.5-7.0%の例と比較すると有意に要支援・要介護認定率が増加することを見出した。糖尿病治療下高齢者の生活機能とHbA1c値との関係については、特に生活機能喪失リスクが高い高齢者について報告がなされており、老人ホーム入所相当の地域在住糖尿病高齢者においてHbA1c値が8%代の例が、7%代の例に比して2年間の生活機能は維持されており、米国老年学会が提唱する7%代の目標では低すぎるとの指摘もなされている（Yau CK, et al, J Am Geriatr Soc 60: 1215- 1221, 2012）。また75歳以上の地域在住糖尿病高齢者においてHbA1c値が7%以下の例では転倒頻度が増加すること（Nelson JM, et al. J Am Geriatr Soc. 55: 2041-4. 2007）、また大腿骨警部骨折が多発すること（Puar TH, J Am Geriatr Soc 60: 1493- 1497, 2012）が報告されている。これら生活機能低下を来す従来の報告におけるHbA1c閾値と比較すると、今回要支援・要介護認定率増加が認められたHbA1c値6.0%未満はやや低閾値であるが、これは従来の報告と比較して、今回の対症例が初年度には自立して地域で生活を送れる65歳以上の比較的健常な例であったことが要因と考えられる。

今回の検討において、糖尿病治療下高齢者ではHbA1c<6.0%で要支援・要介護認定率が上昇することが明らかとなったが、要支援要介護認定例の主治医意見書の第一病名を用いて認定に至る原因疾患を、骨関節疾患、認知症、脳卒中、その他疾患に分類すると、HbA1c<6.0%でこれ以上の例と比較すると、認知症による要支援・要介護

認定率のみが有意に上昇しており、HbA1c<6.0%で要支援・要介護認定率の上昇が認められたのは認知症の発症が主因であると考えられた。高齢者糖尿病例における低血糖は認知症の発症リスク (Whitmer RA, JAMA. 301: 1565- 1572, 2009, Bruce DG, et al. Diabetologia 52: 1808- 1815, 2009) を高めることが報告されている。以上より、認知症による要支援要介護認定のうち相当数が、糖尿病治療例のうち HbA1c<6.0%に至る過治療に起因する可能性がある。

今後、インスリンを含む治療薬別の詳細な検討が必要と考えられる。

E. 健康被害情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Higashikawa T, Hamazaki Y, Iritani O, Morita T, Himeno T, Okuno T, Yano H, Watanabe K, Okuro M, Kanda T, Morimoto S, Blood pressure and disability-free survival among community-dwelling diabetic and non-diabetic elderly patients receiving antihypertensive treatment *Geriatrics & Gerontology International* in press, 2015
- 2) Takahashi T, Okuro M, Iwai K, Morimoto S A growing mass in the mediastinum: hiatus hernia. *J Exp Clin Med* 6(2):64-65, 2014.
- 3) Iritani O, Koizumi Y, Hamazaki Y, Yano H, Morita T, Himeno T, Okuno T, Okuro M, Iwai K and Morimoto S, Association between blood pressure and disability-free survival among community-dwelling elderly patients receiving antihypertensive treatment. *Hypertension Research* 37: 772-778, 2014.
- 4) Oguro M, Morimoto S Sleep apnea in the elderly *Curr Opin Psychiatry* 27(6):472-7, 2014.
- 5) 入谷 敦、森本茂人. 臨床各科 差分解説 加齢医学
認知症診療高齢者の急増日本医事新報 No.4698 : P60, 2014.
- 6) 大黒正志、森本茂人. 特集：サルコペニアとフレイルー臨床と研究の最前線ー4 .サルコペニア、フレイルにおけるビタミンDの意義 *Geriatric Medicine (老年医学)* 4月号 No.4702 : P57 2014.
- 7) 入谷 敦、森本茂人. 臨床各科 差分解説 内科：老年科 終末期医療と胃瘻 No.4702 : P57, 2014.
- 8) 松田幸久、竹本早知子、橋本玲子、玉井顕、神田享勉、石崎昌夫、三輪高喜、森本茂人、北村 修、川崎康弘. I 富山県氷見市のへき地居住者に対する認知症スクリーニング調査-. *金沢医科大学雑誌* 39(3):67-74, 2014.
- 9) 入谷 敦、森本茂人. 特集/高齢者の DECONDITIONING に対する早期リハビリテーション介入---急性期・回復期から生活期までの予防・対策と効果---
老化と deconditioning, 認知症に対する対策 . *Monthly Book MEDICAL REHABILITATION(MB Med Reha)* No.174 : 17-25, 2014.
- 10) 入谷 敦、森田卓朗、森本茂人 特集：薬剤誘発性高血圧 漢方薬(甘草など) 血圧 21(12):1012-1016, 2014
- 11) 入谷 敦、森本茂人. 臨床薬理：高齢者の薬物動態の特徴を例をあげて説明

せよ。改訂 2 版カラーイラストで学ぶ
集中講義「薬理学」 渡邊康裕編集 176,
2015.

- 12) 入谷敦、森田卓朗、森本茂人 第 3 章
高齢者に多い疾患 9 救急 熱中症
すぐに使える 高齢者総合診療ノート
編著：大庭建三（大洗海岸コアクリニッ
ク院長）393-397,2014
- 13) 入谷 敦、森本茂人 Lecture 3 治療
前の予備知識 降圧薬の特徴を理解す
る！ 2 高齢者における ACE 阻害薬の
位置づけ
高齢者高血圧の治療と管理（JSH2014 改
訂をふまえて）P46-47,2014

2. 学会発表

- 1) 森本茂人 特別講演 地域在住高齢者の
生活機能維持への要因 第 4 回東北
Aging Science フォーラム 仙台
2014.12.6
- 2) 入谷 敦、森本茂人他、高齢者高血圧患
者に対するイルベサルタンの腎保護作用
の検討 第 37 回日本高血圧学会総会 横
浜 2014.10.18
- 3) 奥野太寿生、森本茂人他、地域在住高齢
者における要介護認定種別と生活習慣病
の関係 第 37 回日本高血圧学会総会 横
浜 2014.10.19
- 4) 中島久美絵、森本茂人他 高齢者高血圧
患者に対するイルベサルタン心腎連関に
及ぼす影響第 37 回日本高血圧学会総会
横浜 2014.10.19
- 5) 森本茂人 教育講演 1 . 高齢者の高血圧
の管理 第 56 回日本老年医学会学術集
会・総会 福岡 2014.6.12
- 6) 大黒正志、森本茂人他 高齢者脳出血症
例における入院時血圧値、糖尿病と急性
期肺炎発症との関係 第 56 回日本老年医
学会学術集会・総会 福岡 2014.6.12
- 7) 森田卓朗、森本茂人他 地域在住高齢者
における要支援要介護および死亡の縦断
研究（1）：地域在住高齢者における 4
年間の要支援要介護認定の原因疾患調査
第 56 回日本老年医学会学術集会・総会
福岡 2014.6.12
- 8) 岩井邦充、森本茂人他 動脈硬化過程平
滑筋細胞における核小体蛋白
nucleostemin の働き 第 56 回日本老年医
学会学術集会・総会 福岡 2014.6.12
- 9) 姫野太郎、森本茂人他 地域在住高齢者
における要支援要介護および死亡の縦断
研究(2)：地域在住高齢者における 4 年間
の死亡に關与する因子の解析 第 56 回日
本老年医学会学術集会・総会 福岡
2014.6.12
- 10) 矢野 浩、森本茂人他 地域在住高齢者
における要支援要介護および死亡の縦断
研究（3）：4 年間の骨関節疾患による要
支援要介護認定に關与する因子の解析
第 56 回日本老年医学会学術集会・総会
福岡 2014.6.12
- 11) 奥野太寿生、森本茂人他 地域在住高齢
者における要支援要介護および死亡の縦
断研究（4）：4 年間の認知症による要支
援要介護認定に關与する因子 第 56 回日
本老年医学会学術集会・総会 福岡
2014.6.12
- 12) 入谷 敦、森本茂人他 地域在住高齢者
の予後からみた適正血圧 第 56 回日本老
年医学会学術集会・総会 福岡
2014.6.12
- 13) 入谷 敦、森本茂人他 認知症治療戦略
～BPSD の改善を見据えて～ 第 56 回日本
老年医学会学術集会・総会 福岡
2014.6.12
- 14) 本多幸江、森本茂人他 急性期治療目的

で入院した高齢者への鎮静注射の実態
第 56 回日本老年医学会学術集会・総会
福岡 2014.6.12

- 15)大黒正志、森本茂人他、高齢者脳出血症
例における入院時血圧値と急性期肺炎発
症との関係 第 3 回臨床高血圧フォーラ
ム 広島 2014.5.25

H. 知的財産の出願・登録状況
なし

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

地域在宅中高齢者の認知機能・神経学的所見の長期縦断研究
- 離島と過疎地域の比較検討 -

研究分担者 中川 正法 京都府立医科大学 附属北部医療センター

研究要旨

正常認知機能から軽度認知機能障害(MCI)へ、MCI から認知症への進展予防対策は重要な課題である。本研究では、鹿児島県奄美大島 K 町と京都府丹後半島 I 町と M 市の住民(50 歳 ~ 65 歳未満)を対象に、認知機能・神経所見を中心とした健診および予防的介入を行い、MCI から認知症への進展予防のための生活習慣を含めた行動変容を促すことを目的とする。健診参加者は、K 町は総計 192 名で 65 歳以上を除く 83 名(男 40 名、女 43 名)について解析した。I 町の参加者は 43 名(男 22 名、女 21 名)、M 市 F 地区 28 名(男 15 名、女 13 名)であった。われわれが設定した暫定的認知機能判断基準では、低下 3 名(全例男性)、軽度低下 12 名(男 5:女 7)、正常 32 名(男 13:女 19)、保留 36 名(男 19:女 17)となった。83 名の頭部 CT 所見には明かな脳萎縮を認めなかった。したがって、少なくとも「低下」+「軽度低下」の 15 名(18%)に MCI が疑われた。今回の健診は対象者のみの受診であり、CDR は行っていない。一方、I 町、F 地区では簡易式 CDR を行ったが、0.5 以下がかなり高率であり、その有効性に関しては今後の検証が必要である。

A. 研究目的

超高齢化に向かっているわが国では、「認知症」の予防と対応が地域医療の重要な課題となっている。認知症には、アルツハイマー型認知症、血管性認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭葉型認知症、特発性正常圧水頭症など多数の疾患があるが、いずれの疾患もその発症初期には診断が困難なことが多い。軽度認知機能障害(MCI)という状態があると言われているが、その定義は一般的に「記憶障害はあるが、認知症ではない状態」と言われ、CDR (clinical dementia rating)で0.5と判定される。MCI患者の3割以上が何らかの認知症に進展すると報告されている。したがって、正常認知機能からMCIへの予防策、MCIから認知症への予防対策は、今後、きわめて重要な課題である。

本研究では、鹿児島県奄美大島と京都府丹後半島の住民(50歳~65歳未満)を対象に、認知機能・神経所見を中心とした健診および予防的介入を行い、MCIから認知症への進展予防のための生活習慣を含めた行動変容を促すことを目的とする。

B. 研究方法

1. 対象

奄美大島 K 町(人口 6,005 人)と丹後半島北部の I 町(人口 2,421 人)と M 市 F 地区(人口 1,876 人)の 60 歳以上 65 歳未満の地域住民(K 町 554 人、I 町 230 人、F 地区 177 人)を対象に以下の検討を行った。問診、Cornell Medical Index、認知機能評価: Raven's Matrices、Rey-Osterrieth complex figure test、Word Fluency Test、数唱、符号問題(I 町のみ)、MMSE。神経内科専門医による神経診察、必要に応じて、頭部単純 CT 検査または頭部 MRI(二次健診)、認知症の講義および簡易式臨床的認知症重症度評価(簡易式 CDR)(I 町と M 市 F 地区のみ)。栄養調査およびロコモ度テスト(I 町と M 市 F 地区のみ)。認知機能の判定は、低下:MMSE 20 以下/MMSE 以外の 5 検査項目で 3 項目以上低下、軽度低下:MMSE 21~23 点/MMSE 以外の 5 検査項目で 2 項目以上低下、判定保留:MMSE 24 点/MMSE 以外の 5 検査項目で 1 項目だけ低下、正常:MMSE 25 以上/MMSE 以外の 5 検査項目で低下項目なしとした。複数回受診者に関しては、直近のデータをを用いて解析した。

2. 方法

- 1) 平成26年7月19, 20日(奄美大島K町)、10月12日、11月3日(M市F地区)、11月23, 24日(I町)。医師26名(延べ数)、臨床心理検査担当4名、管理栄養士4名、検診補助者3名で以下の検査を行った。
- 2) 問診: 既往歴、合併症など
- 3) 神経心理検査: Raven's Matrices(視覚認知/遂行機能)、Rey-Osterrieth complex figure test(記憶)、Word Fluency Test(言語機能)、数唱(記憶、注意)、符号問題(複雑注意能力)、MMSE(総合認知機能)(表1)。
- 4) 神経内科専門医による神経診察(保険適応となっている神学的診察に準じる)と身体測定(身長、体重、血圧など)
- 5) 頭部単純CT検査(必要に応じて)
- 6) 認知症の予防介入
- 7) 上記の検査・診察終了前または後に5~6名のグループに分けて、認知症予防の動機付けを目的として、認知症の概要、生活習慣と認知症の関係、認知機能訓練の概要、認知症患者の介護負担、介護者の心理ケア等についての講義を日本認知症学会専門医と臨床心理士が行った。
- 8) 認知症の判定は、われわれが作成した暫定的認知機能判断基準(暫定基準)で行った(表2)。
- 9) I町およびM市F地区では簡易臨床認知症スケール日本語版(簡易CDR-J)を用いて評価した。
- 10) I町およびM市F地区では、体力測定、栄養調査を行った。
- 11) データ解析はPASW Statistics 17.0で行った。

(倫理面への配慮)

本研究は「疫学研究に関する倫理指針」を遵守して行っている。本研究は京都府立医科大学倫理委員会での研究実施の承認を受けており(C-691およびERB-G-21)、調査の対象者全員からインフォームドコンセントを得た。

C. 研究結果

健診参加者はK町は総計192名であり、初回参加時年齢65歳以上を除く83名(男40名、女43名)について解析した。I町の参加者は43名(男22名、女21名)、M市F地

区28名(男15名、女13名)であった。

K町の検診受診者の背景を表3に示す。解析した全例に明かな神経学的異常を認めなかった。神経心理検査の結果を表3に示す。平均値は全ての項目で正常範囲内であった。符号問題と教育歴に相関が見られた。

MMSEのみによる認知機能の判定では、MMSE23点以下は2名(男1:女1)であった。われわれが設定した暫定的認知機能判断基準では、低下3名(全例男性)、軽度低下12名(男5:女7)、正常32名(男13:女19)、保留36名(男19:女17)となった。85名の頭部CT所見には明かな脳萎縮を認めなかった。したがって、少なくとも「低下」+「軽度低下」の15名(18%)にMCIが疑われた。

一方、I町、F地区では、MMSE23点以下は3%であったが、簡易式CDRは0.5以下が56%とかなり高率であり、その有効性が課題として残った。

I町およびM市F地区での体力測定では、握力、長座体前屈、立ち上がりテスト、2ステップテストにおいて、約半数が「やや低い」または「改善が必要」と判定された(図1)。栄養調査では、平均の塩分とタンパク質の摂取が摂取基準を上回っていた(表4)。

D. 考察

われわれが作成した神経心理検査バッテリーは、認知症のスクリーニングとして一般的に行われているMMSEでは検出できない早期の注意・遂行機能の低下を検出することが可能であり、地域住民の認知機能を評価する上で有用であると考えられた。しかし、I町およびM市F地区で使用した簡易式CDRに関しては、CDR0.5以上と判定された受診が合計50%以上になっており、再検討が必要であると考えられる。

今後、栄養および運動などの生活習慣と認知機能変化との関連を明らかにしたい。本健診の長期縦断研究と認知症予防介入により、「正常 MCI」、「MCI 認知症」への進行予防を目指す。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

Kasai T, Tokuda T, Ishii R, Ishigami N, Tsuboi Y, Nakagawa M, Mizuno T, El-Agnaf OM. Increased α -synuclein levels in the cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. J Neurol. 2014 Jun;261(6):1203-9

Kuriyama N, Mizuno T, Kita M, Yamada K, Ozaki E, Matsumoto S, Takada A, Watanabe A, Kasai T, Nagakane Y, Mitani S, Matsui D, Watanabe I, Takeda K, Nakagawa M, Watanabe Y. TGF-beta1 is associated with the progression of intracranial deep white matter lesions: a pilot study with 5 years of magnetic resonance imaging follow-up. Neurol Res. 36(1):47-52, 2014.

松井善也、近藤正樹、友永 慶、堀井基行、中川正法。着衣障害を呈した症例への作業療法。作業療法、33(2):172-180, 2014

学会発表

1. 五影昌弘, 徳田隆彦, 近藤正樹, 中川正法, 栗山長門, 松島成典, 中西裕智, 水野敏樹.
特発性正常圧水頭症とアルツハイマー病におけるPIB-PET所見の検討.
第15回日本正常圧水頭症学会. 2014年2月1日;大阪.
2. 近藤正樹, 徳田隆彦, 五影昌弘, 中川正法, 栗山長門, 松島成典, 中西裕智, 水野敏樹.
特発性正常圧水頭症におけるPIB集積の特徴についての検討.
第54回日本神経学会学術大会. 2014年5月21日;福岡.
3. 近藤正樹, 中川正法, 水野敏樹.
臨床的に脳血管性認知症と診断され

た症例の11C-PIB集積の検討.
第56回日本老年医学会学術集会.
2014年6月13日;福岡.

4. 近藤正樹, 大石陽子, 松島成典, 中西裕智, 中川正法, 水野敏樹.
脳血管性認知症例のPIB集積分布と脳血流低下, 認知機能の検討.
第5回日本血管性認知障害研究会.
2014年8月23日;京都.

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

(研究協力者)

医師:

中川正法、徳田隆彦、近藤正樹、山口達之、丹羽文俊、尾原知行、五影昌弘、竹脇大貴、松浦 啓、駒井清太郎.

保健師:

山崎千鶴子

臨床心理士:

大石陽子、上西祐輝、岩淵史典、山本睦美

管理栄養士:

桜本真奈

秘書:

岡田記代 山崎広美
(京都府立医科大学神経内科・老年内科)

木野田 茂

(奄美市笠利診療所)

岡本 恵

(京都第一赤十字病院)

表 1 . 神経心理検査記録用紙

氏名 :	年齢 :	歳	生年月日 :	年	月	日
実施日 :	年	月	日	利き手 :	教育歴 :	実施者 :
<hr/>						
1. Raven ' s Matrices :	() / 36		(詳細別紙)	5分		
2. Rey-Osterrieth complex figure test			(描画別紙)	5分		
模写	() /36					
遅延再生 (3分後)	() /36					
3. Word Fluency Test			(詳細別紙)	3分		
動物の名前 :	() 個/分					
“ た ” で始まる言葉 :	() 個/分					
4. 数唱			(詳細別紙)	3分		
順唱 :	() 桁	逆唱 :	() 桁			
5. 符号問題 (90秒間)			(詳細別紙)	2分		
	() 点					
6. MMSE	() / 30		(詳細別紙)	10分		
				合計	30 ~ 50分	

表 2 . 暫定的認知機能判断基準

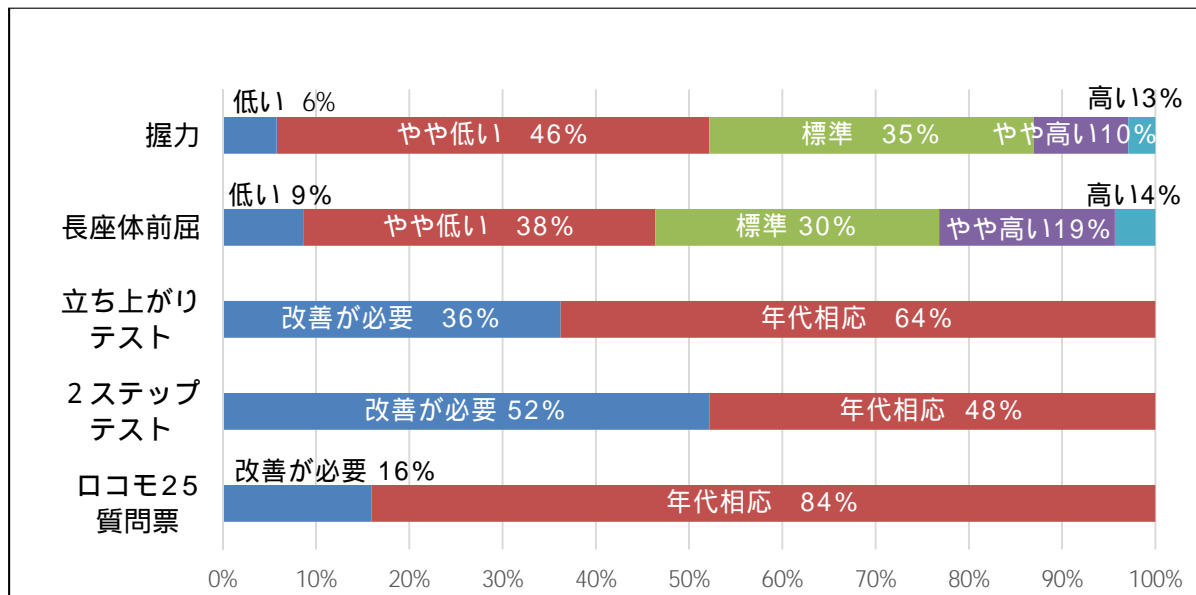
低下 :	MMSE 20以下	もしくは MMSE以外の5検査項目中3項目以上で低下あり
軽度低下 :	MMSE 21 ~ 23	もしくは MMSE以外の5検査項目中2項目以上で低下あり
判定保留 :	MMSE 24	もしくは MMSE以外の5検査項目で 1 項目だけ低下あり
正常 :	MMSE 25以上	かつMMSE以外の5検査項目で低下なし

5 項目 : 数唱、符号問題、Raven ' s Matrices、Word Fluency Test
Rey-Osterrieth complex figure test

表3 . K町受診者の神経心理検査のまとめ

		全 83 名			男性 40 名			女性 43 名		
		mean	±	SD	mean	±	SD	mean	±	SD
MMSE		28.2	±	2.1	29.7	±	3.5	26.7	±	2.3
Raven		31.3	±	3.3	33.2	±	4.5	30.1	±	2.8
Rey	模写	35.0	±	2.1	35.8	±	4.2	35.1	±	1.3
	遅延再生	22.2	±	5.9	24.4	±	6.1	21.1	±	4.8
WFT	動物	16.6	±	4.0	17.2	±	4.2	16.7	±	3.7
	「た」	7.5	±	3.0	8.8	±	3.0	7.0	±	2.9
数唱	順唱	5.8	±	1.2	6.3	±	1.3	5.3	±	1.2
	逆唱	4.2	±	1.0	4.5	±	1.1	3.9	±	1.0
符号問題		53.8	±	11.8	60.6	±	12.4	48.4	±	10.9

図1 . I町およびM市F地区の体力測定結果



実施者数 : 69 名 (男性 36 名 女性 33 名) 平均年齢 ± 標準偏差 : 63.9 歳 ± 4.85 歳

表4 . 1日当たりの栄養摂取量 (男女別)

男性	たんぱく質	脂質	炭水化物	食塩	カルシウム
	g	%エネルギー	%エネルギー	g	mg
平均±標準偏差	77±23.89	23.7±8.49	54.3±10.95	10.5±2.62	473±266
食事摂取基準	50	20以上25未満	50以上70未満	9.0未満	600

回答者数 37名、平均年齢±標準偏差：63.5歳±4.38歳

女性	たんぱく質	脂質	炭水化物	食塩	カルシウム (50~69歳)	カルシウム (70歳以上)
	g	%エネルギー	%エネルギー	g	mg	mg
平均±標準偏差	66±17.05	25.6±6.82	57.8±8.63	9.1±2.00	531±227	508±201
食事摂取基準	40	20以上25未満	50以上70未満	7.5未満	550	500

回答者数 34名、平均年齢±標準偏差：64.8歳±6.05歳

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
下方浩史	地域在住高齢者における要介護化の危険因子	長寿科学健康財団	Advances in Aging and Health Research 2014 長寿科学研究業績集	長寿科学健康財団	愛知	2014	125-135
原田敦、松井康素、下方浩史	認知症高齢者と骨粗鬆症との関連は	武藤芳照、鈴木みづえ	認知症高齢者の転倒予防とリスクマネジメント(第2版)	日本医事新報社	東京	2014	62-65
下方浩史	老年症候群	一般財団法人長寿社会開発センター	介護支援専門員基本テキスト(7訂)	中央法規	東京	印刷中	

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻数	ページ	出版年
西田裕紀子、丹下智香子、富田真紀子、安藤富士子、下方浩史	高齢者における知能と抑うつとの相互関係: 交差遅延効果モデルによる検討	発達心理学研究	25(1)	76-86	2014
下方浩史	虚弱の危険因子	Medical Rehabilitation	170	121-125	2014
Otsuka R, Tange C, Nishita Y, Kato Y, Imai T, Ando F, Shimokata H	Serum docosaehaenoic and eicosapentaenoic acid and risk of cognitive decline over 10 years among elderly Japanese	Eur J Clin Nutr	68	503-509	2014
安藤富士子、西田裕紀子、下方浩史	喫煙が知能・認知機能に及ぼす影響と抗酸化食品の可能性	Geriatric Medicine	52(7)	793-796	2014
杉浦彩子、内田育恵、中島務、下方浩史	難聴と認知症	Geriatric Medicine	52(7)	781-784	2014
Makizako H, Shimada H, Doi T, Park H, Tsutsumimoto K, Uemura K, Lee S, Yoshida D, Anan Y, Ito T, Suzuki T.	Moderate-Intensity Physical Activity, Cognition and APOE Genotype in Older Adults with Mild Cognitive Impairment.	Annals of Gerontology and Geriatric Research	1(1)	1002	2014
Shimada H, Park H, Makizako H, Doi T, Lee S, Suzuki T.	Depressive symptoms and cognitive performance in older adults.	Journal of Psychiatric Research	57	149-156	2014
Uemura K, Shimada H, Makizako H, Doi T, Tsutsumimoto K, Yoshida D, Anan Y, Ito T, Lee S, Park H, Suzuki T.	Effects of mild and global cognitive impairment on the prevalence of fear of falling in community-dwelling older adults.	Maturitas	78(1)	62-66	2014
Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Uemura K, Lee S, Park H, Suzuki T.	A large, cross-sectional observational study of serum BDNF, cognitive function, and mild cognitive impairment in the elderly.	Frontiers in Aging Neuroscience	6(69)	1-9	2014
Doi T, Shimada H, Makizako H, Tsutsumimoto K, Uemura K, Anan Y, Suzuki T.	Cognitive function and gait speed under normal and dual-task walking among older adults with mild cognitive impairment	BMC Neurology	14(1)	67	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻数	ページ	出版年
Doi T, Makizako H, Shimada H, Tsutsumimoto K, Hotta R, Nakakubo S, Park H, Suzuki T	Objectively measured physical activity, brain atrophy, and white matter lesions in older adults with mild cognitive impairment.	Exp Gerontol	62	1-6	2015
Doi T, Shimada H, Makizako H, Tsutsumimoto K, Hotta R, Nakakubo S, Suzuki T.	Association of insulin-like growth factor-1 with mild cognitive impairment and slow gait speed.	Neurobiol Aging	36	942-947	2015
入谷 敦, 森本茂人	臨床各科 差分解説 加齢医学 認知症診療高齢者の急増	日本医事新報	No.4698	60	2014
入谷 敦, 森本茂人	特集/高齢者の DECONDITIONING に対する 早期リハビリテーション介入 ---急性期・回復期から生活期までの予防・対 策と効果--- 老化と deconditioning, 認知症に対する対 策	Monthly Book MEDICAL REHABILITATION (MB Med Reha)	No.174	17-25	2014
入谷 敦, 小泉由美, 濱崎優子, 奥野太寿生, 森田卓朗, 森本茂人	高齢者の過降圧は要介護認定・死亡への危険因子	血圧	22	72-73	2015
Iwasa H, Kai I, Yoshida Y, Suzuki T, Kim H, <u>Yoshida H</u>	Information processing speed and 8-year mortality among community-dwelling elderly Japanese	J Epidemiol	24(1)	52-9	2014
Kojima N, Kim H, Saito K, <u>Yoshida H</u> , Yoshida Y, Hirano H, Obuchi S, Shimada H, Suzuki T	Association of knee-extension strength with instrumental activities of daily living in community-dwelling older adults	Geriatr Gerontol Int	14(3)	674-80	2014
大塚礼, 加藤友紀, 西田裕紀子, 丹下智香子, 今井具子, 安藤富士子, 下方浩史	地域在住高齢者における短鎖および中鎖脂肪酸摂取が8年間の認知機能得点低下に及ぼす影響	日本栄養・食糧学会誌			印刷中
下方浩史, 安藤富士子, 大塚礼	国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断研究(NILS-LSA)	医学のあゆみ			印刷中