

厚生労働科学研究費補助金（認知症政策研究事業） 分担研究報告書

認知症有病率に関連する因子の検討

研究代表者 二宮 利治

（九州大学大学院医学研究院 衛生公衆衛生学分野・教授）

超高齢社会を迎えたわが国では、認知症は重要な医療・社会問題として注目されている。本研究は、わが国における認知症有病率の変化とその要因を明らかにすることを目的とした。

本年度は、2012-13 年または 2017-18 年に福岡県久山町で実施された認知症有病率調査に参加した 65 歳以上の住民のうち、MCI と診断され 5 年間追跡可能であった 380 人を対象に、認知機能の正常化（reversion）に関連する因子を検討した。5 年間の追跡期間中に 31.3% で reversion を認めた。2012-2013 年に MCI と診断され 2022-23 年まで 10 年間追跡できた 171 人を対象に 10 年間の認知機能の推移を検討したところ、10 年間の Reversion 率は 18.1% であった。関連因子の解析では、年齢が若い者、女性、収縮期血圧が低い者、降圧薬服用者、非糖尿病患者、IADL 障害を有しない者、握力が高い者において、reversion のオッズ比が有意に高かった。

以上より、MCI 者の約 30% が 5 年間で正常認知機能へ回復し、血圧管理、糖尿病予防、筋力維持がその回復に寄与する可能性が示唆された。

A. 研究目的

超高齢社会を迎えたわが国では、認知症は大きな医療・社会問題として注目されている。福岡県糟屋郡久山町では 1985 年以降、65 歳以上の全住民を対象にした認知症の有病率調査（悉皆調査）を 5～7 年ごとにこれまでに計 7 回実施している。なお、2012-13 年以降の調査では、認知症に加えて、軽度認知障害（MCI : mild cognitive impairment）の有無も評価している。本年度は、これらの調査データを用いて認知症の有病率に関連する因子として、MCI 者の認知機能の正常化（reversion）に関与する因子を検討した。

B. 研究方法

2012-13 年には、65 歳以上の久山町住民のうち 1,906 人（男性 780 人、女性 1,126 人）が調査に参加し、参加率は 94% であった。同様に、2017-18 年の調査では 2,202 人（男性 932 人、女性 1,270 人：参加率 94%）、2022-23 年の調査では 2,302 人（男性 979 人、女性 1,323 人：参加率 95%）が参加した。

2012-13 年の調査対象者 1,906 人のうち 187 人が MCI と診断され、そのうち 2017-18 年調査の未受診者 12 人を除外した 175 人（追跡率 94%）を

解析対象者とした。同様に、2017-18 年の調査対象者 2,202 人のうち 211 人が MCI と診断され、そのうち 2022-23 年調査の未受診者 6 人を除外した 205 人（追跡率 97%）も解析対象者とした。

追跡開始時（ベースライン調査）における臨床背景因子として、年齢、性別、教育歴、既往歴、治療歴、喫煙歴・飲酒歴、運動習慣、血圧、BMI、血液生化学検査値、ADL/IADL 障害の有無、握力、抑うつ症状の有無、および APOE ε 4 遺伝子型を用いた。主要評価項目は、5 年後における MCI からの認知機能状態の推移および死亡の有無とした。認知機能状態は、正常認知機能、MCI、および認知症の 3 群に分類した。

認知症の診断には以下の 2 段階方式を用いた。まず、一次調査として、Mini-Mental State Examination（MMSE）を用いて、認知機能低下の有無のスクリーニング調査を行った。調査はトレーニングを受けた医師・保健師・看護師・心理士が実施した。続いて、一次調査において認知機能障害が疑われた対象者に対し、精神科・脳神経内科の専門医が診察を行い、本人の診察、家族および主治医への聞き取り、臨床記録の確認、日本語版 Wechsler Memory Scale-Revise ロジカルメモリの評価に基づいて認知症の有無を判定し

た。認知症の診断基準には DSM-III-R を用いた。

(統計解析)

MCI から正常認知機能への reversion の危険因子の検討には、2012-13 年度と 2017-18 年度の参加者の重複を考慮して、ロジスティック回帰分析＋一般化推定方程式 (generalized estimating equations, GEE) を用いた。変数選択には、後方選択法 (選択基準 $p < 0.10$) を用いた。性別と年齢は p 値によらずモデルに含めたすべての統計解析は、SAS (バージョン 9.4; SAS Institute, Cary, NC) を用いて実施し、両側 p 値 < 0.05 を統計学的有意と判断した。

(倫理面への配慮)

本研究は、「人を対象とする生命科学・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、九州大学医学部倫理委員会の承認を得て行われた。本研究は、すべての対象者からインフォームドコンセントを取得したうえで実施した。研究者は、対象者の個人情報の漏洩を防ぐうえで細心の注意を払って研究を遂行した。

C. 研究結果

まず 2012-13 年または 2017-18 年の福岡県久山町の認知症有病率調査に参加した 65 歳以上の住民のうち、MCI と診断され 5 年間追跡できた住民を対象に、MCI 者の認知機能の推移を検討した。2012-13 年から 5 年間追跡したコホート①では、MCI と診断された 175 人のうち、31.4% (95%信頼区間: 25.0-38.7%) が正常認知機能へ回復し、24.6% (18.8-31.5%) が MCI のまま維持され、28.6% (22.4-35.7%) が認知症へ進展し、15.4% (10.8-21.6%) が死亡した (図 1A)。同様に、2017-18 年から 5 年間追跡したコホート②では、MCI と診断された 205 人のうち、31.2% (25.3-37.9%) が正常認知機能へ回復し、28.8% (23.0-35.4%) が MCI のまま維持され、27.3% (21.7-33.8%) が認知症へ進展し、12.7% (8.8-18.0%) が死亡した (図 1B)。両コホート間で、正常認知、MCI、認知症、死亡の各転帰において有意差は認められなかった (いずれも $p > 0.90$)。そのため、両コホートを統合した MCI 者 380 人を対象に解析を行った。その結果、5 年間の MCI から正常認知機能への Reversion 率は 31.3% (26.9-36.2%) であった。

一方で、26.8% (22.6-31.5%) は MCI を維持し、27.9% (23.6-32.6%) は認知症へ進展し、14.0% (10.8-17.8%) が死亡した (図 1C)。

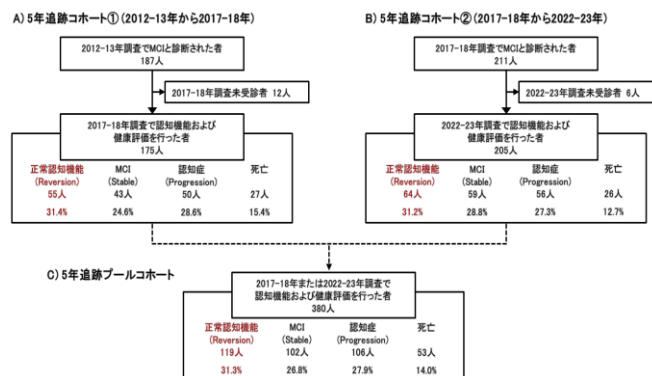


図 1: 地域高齢住民における MCI 者の 5 年後の転帰

65 歳以上の久山町住民のうち MCI と診断された 380 名 (2012-13 年調査時 175 人、2017-18 年調査時 205 人)、5 年追跡

さらに、2012-2013 年に MCI と診断され 2022-2023 年まで 10 年間追跡できた 171 人を対象に、10 年間の認知機能の推移を検討した。その結果、10 年間の Reversion 率は 18.1% (13.1-24.6%) であった。一方で、15.2% (10.6-21.4%) は MCI を維持し、25.2% (19.2-32.2%) は認知症へ進展し、41.5% (34.4-49.0%) が死亡した (図 2)。さらに、5 年毎の認知機能変化を検討したところ、2012-2013 年から 2017-2018 年にかけて Reversion した 52 人のうち、その後 5 年間で 48.1% (35.0-61.5%) が正常認知機能を維持し、32.7% (21.4-46.4%) が MCI へ再移行し、5.8% (1.9-16.4%) が認知症へ進展した。

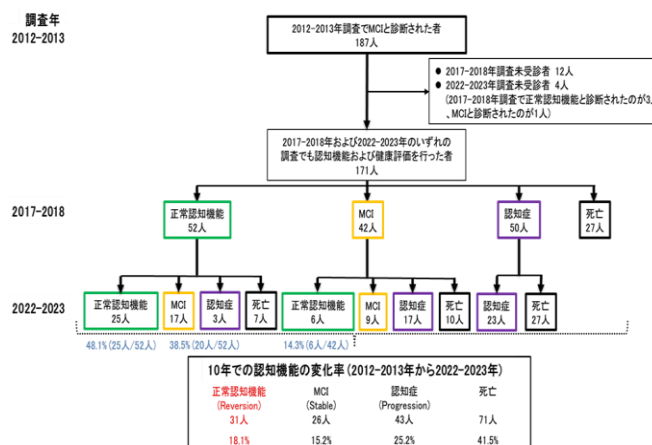


図 2: 地域高齢住民における MCI 者の 10 年後の転帰

65 歳以上の久山町住民のうち MCI と診断された 171 人、10 年追跡

次に、MCI から正常認知への回復に関連する因子を検討した。表 1 に示すように、年齢・性別調整後の解析では、年齢が若いこと、収縮期血圧が低いこと、糖尿病を有しないこと、IADL 障害がな

いこと、握力が高いことが MCI から正常認知機能への reversion と有意に関連していた。さらに、表 1 の因子を含む多変量解析（後方選抜法）を行ったところ、年齢が若いこと、女性であること、収縮期血圧が低いこと、降圧薬使用、糖尿病がないこと、IADL 障害がないこと、握力が高いことが、Reversion に関連する因子として選択された。

表 1: MCI から正常認知機能への reversion に関連する因子の検討

関連を検討した因子	性年齢調整		多変量調整（後方選抜法）	
	オッズ比 (95%信頼区間)	p 値	オッズ比 (95%信頼区間)	p 値
年齢（1 歳低下毎）	1.12 (1.08-1.16) ^{a)}	<0.001	1.10 (1.04-1.15)	<0.001
性別（女性 対 男性）	1.06 (0.66-1.68) ^{b)}	0.82	3.42 (1.31-8.90)	0.01
教育歴（>9 年 対 ≤9 年）	1.04 (0.64-1.70)	0.88		
収縮期血圧（10mmHg 低下毎）	1.14 (1.02-1.27)	0.02	1.11 (0.99-1.25)	0.01
降圧薬の使用（あり 対 なし）	1.47 (0.90-2.41)	0.13	2.07 (1.19-3.61)	0.01
糖尿病（なし 対 あり）	1.92 (1.09-3.40)	0.02	2.39 (1.26-4.52)	0.01
血清総コレステロール値（10mmol/L 低下毎）	1.06 (0.99-1.13)	0.07		
高脂血症薬服用（あり 対 なし）	1.25 (0.76-2.07)	0.38		
心血管病の既往（なし 対 あり）	1.16 (0.60-2.27)	0.66		
やせ(BMI 18.5未満)（なし 対 あり）	1.55 (0.66-3.64)	0.32		
ADL 障害（なし 対 あり）	1.49 (0.71-3.11)	0.29		
IADL 障害（なし 対 あり）	1.74 (1.11-2.73)	0.02	1.86 (1.13-3.05)	0.01
喫煙習慣（なし 対 現在または過去喫煙）	1.13 (0.63-2.01)	0.69		
定期的運動習慣（あり 対 なし）	1.15 (0.72-1.86)	0.55		
握力（1kg 上昇毎）	1.10 (1.04-1.16)	<0.001	1.09 (1.03-1.16)	0.01
抑うつ症状（なし 対 あり）	1.47 (0.83-2.60)	0.19		
APOE ε4（ノンキャリア 対 キャリア）	0.78 (0.43-1.40)	0.40		

略語: ADL, activities of daily living; IADL, instrumental activities of daily living;

オッズ比 1.0 以上はより正常認知機能への reversion を起こしやすいことを意味する。

a) 性調整, b) 年齢調整 c) 変数選択は p<0.10 で行った。

D. 考察

本研究は、地域在住高齢者における MCI から約 30%が 5 年以内に正常認知機能へ Reversion し、10 年間の長期追跡においても約 20%が Reversion することを明らかにした。アジアおよびオセアニアで実施された複数の地域ベースの前向き研究では、MCI から正常認知への短期的な回復率は、1～6 年の追跡期間で 28.0%から 44.0%の範囲で報告されており、本研究の 5 年間の回復率はこれらの結果とほぼ一致している。さらに、長期的な回復率に関する後ろ向きコホート研究では、約 5 か月から約 15 年（中央値 4 年）の追跡期間において、約 13%の MCI 患者が正常認知機能へ Reversion し、Reversion した者のうち約 19%が再び MCI へ移行し、2%が認知症へ進展し、79%が正常認知機能を維持したと報告されており、本研究の 10 年間の結果と概ね一致していた。この結果より、MCI が必ずしも不可逆的な状態ではないことを示唆するものであり、臨床的にも公衆衛生的にも重要な知見であると考えられる。一方、10 年間の長期追跡の結果、最初の 5 年間で MCI から正常認知機能へ Reversion した対象者のうち、約半数が再び MCI や認知症へ移行したことから、正

常化は必ずしも恒常的な状態ではなく、一時的な改善にとどまる場合も多いと考えられた。そのため、定期的に経過を見ていくことが必要であると考えられる。

Reversion に関連する因子の検討では、血圧が高くない者、降圧薬を服用している者、非糖尿病患者、IADL 維持されている者、握力が高い者において、MCI から正常認知機能への Reversion する確率が高かった。以上のことから、心血管病危険因子や身体機能、生活機能に関する因子が reversion と関連しており、これらは脳血管の健全性や全身のフレイル状態と密接に関係する指標と考えられる。このことから、MCI の可逆性には神経変性のみならず、血管性要因や全身状態が重要な役割を果たしていることが示唆される。

以上の成績より、本研究の結果は、生活習慣病の適切な管理、身体機能の維持、生活機能の保持といった包括的な健康管理が、MCI からの回復を促進し得る可能性を示唆するものである。一方で、本研究は観察研究であるため因果関係の推論には限界があり、今後はより大規模かつ長期の追跡研究や介入研究による検証が必要と考えられる。

E. 結論

本研究では地域住民を対象として MCI の自然経過について検討し、約 30%が 5 年以内に正常認知機能へ reversion することが示された。さらに、reversion には年齢、血圧、糖尿病、生活機能および身体機能が関連していた。一方で、長期的にはその一部が再び認知機能低下へ移行したことから、reversion 後も含めた継続的な観察と介入が重要であると考えられる。

F. 健康危険情報

地域住民を対象に、MCI の自然経過を検討し、約 30%が 5 年以内に正常認知機能へ reversion することを示した。reversion には年齢、血圧、糖尿病、生活機能および身体機能が関連した。

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