

「生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団リスクの評価ツールの開発及び臨床応用のための研究（20FA1002）」 分担研究報告書

11-2. 秋田・大阪コホート研究

分担研究者 木山昌彦 大阪がん循環器病予防センター副所長
研究協力者 高田碧 大阪がん循環器病予防センター医員
研究協力者 山岸良匡 大阪がん循環器病予防センター特別研究員
研究協力者 岸田里恵 筑波大学ヘルスサービス開発研究センター客員研究員

研究要旨

高齢社会に達した我が国において、認知症の一次予防に関するエビデンスの構築は喫緊の課題である。秋田・大阪コホート研究を含む **Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS)** では、介護保険データを活用した要介護認知症の危険・抑制因子についての分析を行ってきた。本研究では、豆類の摂取と要介護認知症リスクとの関連を検討した。

CIRCS の秋田・大阪・茨城地区において、1981 年から 1994 年までの循環器健診時に 24 時間思い出し法による食事調査を行った 40~64 歳の男女 3,739 人を対象とした。豆類の摂取量は 24 時間思い出し法から推定し、5 群 [摂取なし、Q1:0.5-29.6、Q2:29.7-59.9、Q3:60.0-111.2、Q4:>111.3g/日] に分けた。豆類摂取なし群に対する他の群の要介護認知症のハザード比 (95%信頼区間) を、地域を層別し、年齢、性別、喫煙状況、飲酒状況、エネルギー摂取、魚類摂取量を調整した Cox 比例ハザードモデルにより算出した。

約 16.0 年の追跡期間中に、670 人の要介護認知症が観察された。豆類の摂取と要介護認知症との間に弱い負の関連が認められた：摂取量なしに対する Q4 の多変量調整ハザード比 (95%信頼区間) = 0.78 (0.62-0.99) (傾向性 $p=0.21$)。特に、脳卒中の既往のない認知症では、豆類の摂取と要介護認知症との間に負の関連を認めた：0.69 (0.51-0.92) (傾向性 $p=0.03$)。納豆の摂取は、要介護認知症のリスクと間に負の関連を認めた：0.68 (0.49-0.96) (傾向性 $p=0.003$)。一方、豆腐の摂取との関連は認めなかった。

本研究により、豆類の摂取は脳卒中の既往がない人の認知症リスクを低下させる可能性が示された。

A. 研究目的

秋田・大阪コホート研究は、1963 年に大阪府立成人病センター集団検診第 1 部 (後の大阪府立健康科学センター、現大阪がん循環器病予防センター循環器病予防部門) が開始し、2022 年で 60

年を迎えた現在も継続中の循環器疾患等生活習慣病の疫学研究である。現在は大阪がん循環器病予防センター、大阪大学、筑波大学、愛媛大学等の研究機関が協働で、精度管理された各種検査、生活習慣に関する調査、循環器疾患等

生活習慣病などの発症調査を継続して行い、質の高いデータに基づく疫学研究を実施している。

今年度は、秋田、大阪それぞれで6月、1月に調査を実施し、それぞれ1248名、924名での実施となった。

高齢社会に達した我が国において、認知症の一次予防に関するエビデンスの構築は喫緊の課題である。CIRCSでは、介護保険データを活用した要介護認知症の危険・抑制因子についての分析も行っており、これまでに、ビタミンE群の摂取が要介護認知症リスクと負の関連傾向を示すこと¹などを報告している。今年度は、豆類の摂取量と要介護認知症発症との関連を検討した。

B. 研究方法

1. 研究対象者

Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS)の茨城・秋田・大阪地区において、1981～1994年の循環器健診時に24時間思い出し法による食事調査を行った40～64歳の男女3,750人を対象とした。このうち食事調査後5年以内に認知症を発症した者2人と食事データに欠損のある者9人を除外した3,739人を解析対象とした。

2. ベースライン調査

食事調査は、24時間思い出し法により行った。日本食品標準成分表2015年版(七訂)に基づき、栄養摂取量を算出した。豆類の摂取量は、残差法で総エネルギーを補正後、豆類の摂取なしと四分位の5群に分けた。(0g、Q1:0.5-29.6g、Q2:29.7-59.9g、Q3:60.0-111.2g、Q4:111.3g以上/日)

喫煙状況、飲酒状況、既往歴、血圧値、血糖値、総コレステロール値は循環器健診において食事調査と同時に把握した。糖尿病については、空腹時血糖値126mg/dL以上、非空腹時血糖値200

mg/dL以上、もしくは糖尿病治療中と定義した。また高脂血症については、総コレステロール値220mg/dL以上もしくは高脂血症治療中と定義した。

3. 認知症発症調査

本研究では、要介護認定を受け、認知症高齢者の日常生活度がIIa以上(日常生活に支障を来すような症状・行動や意志疎通の困難さが多少見られても、誰かが注意すれば自立できる状態)と新規に判定された要介護認知症を発症例と定義した。この要介護認知症の診断基準は、精神科専門医の診断との比較をすることにより、先行研究においてその妥当性が疫学的に確認されている(精神科医の診断に対し、感度73%、特異度96%)²。茨城地区は1999～2020年(2005年4月から2008年4月を除く)、秋田地区は1999～2019年、大阪地区は2006～2019年まで要介護認知症の発症を追跡し、認知症発症、転出、死亡、追跡終了のうち、いずれかの早い時点を打ち切りとした。

4. 統計解析

豆類摂取なし群に対する他の4群の要介護認知症のハザード比及び95%信頼区間をCox比例ハザードモデルにより算出した。モデル1では地域で層別化し、年齢と性別を調整した。モデル2ではモデル1に加えて喫煙状況、飲酒状況、エネルギー摂取量、魚類摂取量を調整し、要介護認知症全体と要介護認知症を脳卒中既往の有無に分けた分析をおこなった。

補足解析として、豆類の中で日本人が最もよく摂取する納豆と豆腐と認知症との関連を同様に評価した。

統計解析ソフトはSASバージョン9.4を使用した。

5. 倫理面への配慮

秋田・大阪コホート研究を含む CIRCS 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、大阪がん循環器病予防センター及び筑波大学倫理委員会の承認を得て実施している。

C. 研究結果

豆類の摂取量ごとの対象者の基本属性を表 1 に示す。豆類の摂取が高い群は、低い群に比べ、年齢が高く、エネルギー、脂肪、タンパク質、野菜、ナトリウムの摂取が多く、炭水化物および肉の摂取は低かった。

約 16.0 年の追跡期間中に、670 人の要介護認知症の発症がみられた。

豆類の摂取に対する要介護認知症の多変量調整ハザード比及び 95%信頼区間を表 2 に示す。豆類摂取なし群を基準とした他の群の全要介護認知症発症の多変量調整ハザード比 (95%信頼区間) は、Q1 で 0.79 (0.62-1.00)、Q2 で 0.80 (0.63-1.01)、Q3 で 0.84 (0.67-1.06)、Q4 で 0.78 (0.62-0.99) (傾向性 $p=0.21$) と、弱い負の関連を認めた。

豆類の摂取と脳卒中の既往のない認知症との関連は、それぞれ 0.81 (0.61-1.08)、0.70 (0.52-0.95)、0.71 (0.52-0.95)、0.69 (0.51-0.92) (傾向性 $p=0.03$) と、有意な負の関連を認めた。一方、脳卒中の既往がある認知症では、そのような関連性は認めなかった。

納豆、豆腐の摂取に対する要介護認知症の多変量調整ハザード比及び 95%信頼区間を表 3 に示す。納豆では、Q1 で 0.91 (0.68-1.21)、Q2 で 0.75 (0.55-1.01)、Q3 で 0.77 (0.56-1.07)、Q4 で 0.68 (0.49-0.96) (傾向性 $p=0.003$) と、負の関連を認めた。一方、豆腐では、そのような関連は認めなかった (傾向性 $p=0.19$)。

D. 考察

本研究では、日本の成人集団において、豆類の摂取量と認知症発症リスク、特に脳卒中歴のない認知症発症リスクとの間に負の関連を認めた。

これまでの過去の症例対照研究やコホート研究においても、大豆や大豆由来食品と認知機能や認知症リスクとの関連が示唆されている^{3,4}。本研究では豆類の摂取が要介護認知症リスク低下と関連する可能性を初めて示した。

日本では、消費される豆類の大半が大豆であり、大豆に含まれるイソフラボン、抗炎症作用や抗酸化作用、 β アミロイドによる細胞アポトーシスの改善など、認知症に有益な作用があることが報告されている^{5,6}。さらに、豆類に含まれる葉酸は、ホモシステインの代謝に関与しており、葉酸の欠乏によるホモシステインレベルの上昇⁷は、認知機能の低下やアルツハイマー型認知症、血管性認知症と関連がみられ、認知症の独立した危険因子である可能性が報告されている^{8,9}。これらの豆類に含まれる栄養素が豆類と要介護認知症との負の関連に関与している可能性が高い。

本解析において、納豆の摂取量は要介護認知症のリスクと負の関連を認めたが、豆腐の摂取量との関連は認めなかった。納豆は豆腐と比較して、イソフラボン量が多く、また活性が高い大豆イソフラボンアグリコンを多く含んでいるため¹⁰、このような違いがみられた可能性がある。

本研究では、24 時間思い出し法に基づいて豆類の摂取を評価しており、追跡期間中に生じた食事の変化については考慮できなかった。さらに、食事調査時に認知症の病歴に関する情報がなかったため、因果の逆転の可能性は否定できない。しかしながら、食事調査と追跡開始の間は平均 9.2 年あけており、か

つ発症から 5 年以内に食事調査を実施した要介護認知症患者を除外して、これらの影響を最小限にするよう努めた。しかしながら、今後これらの可能性を配慮したさらなる検討が必要である。

E. 結論

本研究により、豆類の摂取は、脳卒中の既往がない人の認知症リスクを低下させる可能性が示された。

なお、本研究内容は *European Journal of Clinical Nutrition* 誌に原著論文として公表した¹⁰。

(doi:10.1038/s41430-022-01188-1)

参考文献

1. Aoki S, Yamagishi K, Maruyama K, et al. Dietary intake of tocopherols and risk of incident disabling dementia. *Sci Rep* 2021;11:16429.
2. Noda H, Yamagishi K, Ikeda A, et al. Identification of dementia using standard clinical assessments by primary care physicians in Japan. *Geriatrics & gerontology international*. 2018; 18:738–744.
3. Murai U, Sawada N, Charvat H, et al. Soy product intake and risk of incident disabling dementia: the JPHC Disabling Dementia Study. *Eur J Nutr*. 2022;61:4045–4057.
4. Nakamoto M, Otsuka R, Nishita Y, Tange C, et al. Soy food and isoflavone intake reduces the risk of cognitive impairment in elderly Japanese women. *European journal of clinical nutrition*. 2018;72:1458–1462
5. Smith AD, Refsum H, Bottiglieri T, Fenech M, Hooshmand B, McCaddon A, et al. Homocysteine and Dementia: An International Consensus Statement. *J. Alzheimers Dis*. 2018; 62:561–570.
6. Soni M, Rahardjo TB, Soekardi R, Sulistyowati Y, Lestariningsih, Yesufu-Udechuku A, et al. Phytoestrogens and cognitive function: a review. *Maturitas*. 2014; 77:209–220.
7. Selhub J. The many facets of hyperhomocysteinemia: studies from the Framingham cohorts. *J Nutr* 2006; 136: S1726–308. Blom HJ, Smulders Y. Overview of homocysteine and folate metabolism. With special references to cardiovascular disease and neural tube defects. *J Inherit Metab Dis*. 2011;34:75–81.
9. Smith AD, Refsum H, Bottiglieri T, et al. Homocysteine and Dementia: An International Consensus Statement. *J Alzheimers Dis*. 2018; 62:561–570.
10. Kishida R, Yamagishi K, Maruyama K, et al. Dietary intake of beans and risk of disabling dementia: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Eur J Clin Nutr*. 2023;77:65–70.

F.健康危険情報

なし

G.論文発表

10. Kishida R, Yamagishi K, Maruyama K, et al. Dietary intake of beans and risk of disabling dementia: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Eur J Clin Nutr*. 2023;77:65–70

H.知的財産権の出願・登録状況

なし

表1. 豆類の摂取量ごとの対象者の基本属性

	豆類摂取なし (0g/日)	豆類摂取量四分位 (g/日)				傾向性 P 値
		第1四分位 (Q1) (0.5-29.6g/日)	第2四分位 (Q2) (29.7-59.9g/日)	第3四分位 (Q3) (60.0-111.2g/日)	第4四分位 (Q4) (≥111.3g/日)	
人数	922	705	705	704	703	
年齢	50.5	50.7	51.4	51.5	52.2	<0.001
男性 (%)	49.5	41.8	44.5	38.2	45.1	0.17
体格指数 kg/m ²	23.8	23.7	24	23.6	23.7	0.56
現在喫煙者 (%)	27.5	27	27	25.8	29.3	0.36
現在飲酒者 (%)	39.9	39.7	38.6	38.9	39.3	0.73
平均収縮期血圧 mmHg	130	130	132	130	131	0.22
平均拡張期血圧 mmHg	81	81	82	81	81	0.6
降圧薬使用 (%)	12.8	9.9	13.3	12.5	13.4	0.29
糖尿病 (%)	4.5	5.1	5.2	3.6	5.4	0.64
血清コレステロール値 mg/dL	200	199	199	200	201	0.31
高脂血症 (%)	1.9	2.6	2.1	1.6	2.6	0.63
脳卒中既往 (%)	4.3	4.2	4.3	5	3.7	0.78
栄養摂取量						
エネルギー摂取量 (kcal/日)	1906	2023	1968	1978	2028	0.001
炭水化物 (g/日)	292	292	294	286	278	<0.001
脂質 (g/日)	46.7	47.6	45.8	47.6	49.7	<0.001
たんぱく質 (g/日)	67.2	67.9	69.9	73	77.8	<0.001
果物類 (g/日)	144	138	151	144	146	0.69
野菜類 (g/日)	267	264	272	290	305	<0.001
魚類 (g/日)	101.1	92.2	99.6	100.4	91.4	0.07

肉類 (g/日)	52.1	50.4	42.8	43.9	45.3	0.004
豆類 (g/日)	0	15.7	44.2	82.8	181.3	<0.001
ナトリウム (mg/日)	4485	4450	4566	4754	4966	<0.001

表 2. 豆類摂取量に対する要介護認知症の多変量調整ハザード比及び95%信頼区間

	豆類摂取量四分位				傾向性 P 値	
	豆類摂取なし (0 g/日)	第 1 四分位 (Q1) (0.5-29.6g/日)	第 2 四分位 (Q2) (29.7-59.9g/日)	第 3 四分位 (Q3) (60.0-111.2g/日)		第 4 四分位 (Q4) (>111.3g/日)
観察人年	14,856	10,939	11,489	11,433	10,960	
全認知症						
発症数	161	120	121	135	133	
モデル 1	1	0.81 (0.64-1.03)	0.80 (0.63-1.02)	0.86 (0.68-1.08)	0.81 (0.64-1.02)	0.26
モデル 2	1	0.79 (0.62-1.00)	0.80 (0.63-1.01)	0.84 (0.67-1.06)	0.78 (0.62-0.99)	0.21
脳卒中既往のある認知症						
発症数	27	20	22	24	20	
モデル 1	1	0.94 (0.52-1.68)	0.90 (0.51-1.58)	1.03 (0.59-1.78)	0.85 (0.47-1.52)	0.68
モデル 2	1	0.95 (0.53-1.70)	0.92 (0.52-1.62)	1.03 (0.59-1.80)	0.84 (0.47-1.50)	0.63
認知症既往のない認知症						
発症数	102	85	70	78	82	
モデル 1	1	0.80 (0.61-1.10)	0.70 (0.51-0.94)	0.72 (0.53-0.97)	0.70 (0.52-0.93)	0.04
モデル 2	1	0.81 (0.61-1.08)	0.70 (0.52-0.95)	0.71 (0.52-0.95)	0.69 (0.51-0.92)	0.03

モデル 1：地域を層別し、年齢と性別を調整

モデル 2：モデル 1 +喫煙状況、飲酒状況、エネルギー摂取量、魚類摂取量を調整

表 3. 納豆、豆腐の摂取量に対する要介護認知症の多変量調整ハザード比及び95%信頼区間

	納豆摂取量四分位 (g/日)				傾向性 P 値	
	納豆摂取なし (0 g/日)	第 1 四分位 (Q1) (0.5-29.6g/日)	第 2 四分位 (Q2) (29.7-59.9g/日)	第 3 四分位 (Q3) (60.0-111.2g/日)		第 4 四分位 (Q4) (>111.3g/日)
観察人年	42,700	4,055	4,272	4,344	4,311	
全認知症						
発症数	489	56	47	41	37	
モデル 1	1.00	0.94 (0.71-1.24)	0.79 (0.59-1.07)	0.79 (0.57-1.08)	0.71 (0.51-1.00)	0.009
モデル 2	1.00	0.91 (0.68-1.21)	0.75 (0.55-1.01)	0.77 (0.56-1.07)	0.68 (0.49-0.96)	0.003
豆腐摂取量四分位 (g/日)						
	豆腐摂取なし (0g/日)	第 1 四分位 (Q1) (0.5-29.6g/日)	第 2 四分位 (Q2) (29.7-59.9g/日)	第 3 四分位 (Q3) (60.0-111.2g/日)	第 4 四分位 (Q4) (>111.3g/日)	傾向性 P 値
観察人年	30,682	7,129	7,567	7,316	6,987	
全認知症						
発症数	338	79	81	91	81	
モデル 1	1.00	0.88 (0.68-1.12)	0.90 (0.70-1.15)	0.96 (0.76-1.21)	0.85 (0.67-1.09)	0.23
モデル 2	1.00	0.88 (0.69-1.13)	0.90 (0.70-1.15)	0.97 (0.77-1.23)	0.83 (0.65-1.07)	0.19

モデル 1：地域を層別し、年齢と性別を調整

モデル 2：モデル 1 + 喫煙状況、飲酒状況、エネルギー摂取量、魚類摂取量を調整