

令和4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

3. 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

要旨：地域高齢住民を対象に大脳白質病変容積 (white matter hyperintensities volume: WMHV) と全脳容積 (total brain volume: TBV) 低下が認知症発症に与える複合的影響を検討した。2012-2013年に福岡県久山町の生活習慣病健診を受診した65歳以上の住民1,906名のうち、認知機能検査と頭部MRI検査を受けた認知症のない1,158名を5.0年間(中央値)前向きに追跡した。WMHVはLesion Segmentation Toolを、TBVはVBM8を用いて計測した。WMHVおよびTBVの指標にはそれぞれ頭蓋内容積 (intracranial volume: ICV) に対する割合 (WMHV/ICV、TBV/ICV) を用い、WMHV増加とTBV低下の有無はそれぞれの中央値で区分し、WMHV増加(-)/TBV低下(-)群、WMHV増加(+)/TBV低下(-)群、WMHV増加(-)/TBV低下(+)群、WMHV増加(+)/TBV低下(+)群の4群に分類した。認知症の発症リスクの算出にはCox比例ハザードモデルを用いた。その結果、WMHVの増加に伴い認知症の発症リスク(多変量調整後)は有意に上昇した(傾向性p値<0.001)。さらに、WMHV増加とTBV低下の有無別に4群に分けて認知症の発症リスクを検討した。認知症発症のハザード比(95%信頼区間)は、WMHV増加(-)/TBV低下(-)群に対し、WMHV増加(+)/TBV低下(-)群2.29(1.03-5.10)、WMHV増加(-)/TBV低下(+)群1.62(0.70-3.77)、WMHV増加(+)/TBV低下(+)群3.45(1.63-7.27)であった。

【考察】日本人地域高齢住民において、TBVの低下にWMHVの増加が加わることにより、認知症の発症リスクは相加的に上昇することが示唆された。

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。本年度は、地域高齢住民における大脳白質病変および全脳容積低下が認知症発症に及ぼす影響を検討した。

認知症に特徴的な形態学的変化として脳萎縮や白質病変が挙げられる。白質病変は脳血管障害の中でも穿通枝領域を主とした

脳小血管病 (Small vessel disease) として知られている。認知症発症の背景には、老化や神経変性に加えて、脳微小循環障害も含めた脳血管障害があることが報告されており、白質病変は脳萎縮と同様に認知症の発症に寄与することが示唆される。地域住民を対象に定量的に測定した白質病変の増大が認知症発症の有意な危険因子であると報告した疫学研究が散見されるが、白質病変の増大と脳萎縮が認知症発症へ及ぼす複合的な影響を検討した追跡研究はない。本研

究では、福岡県久山町の地域高齢者を対象とした前向き追跡調査（久山町研究）の成績を用いて、定量的に測定した白質病変容積と認知症発症の関連、および白質病変の増大と全脳容積の低下が認知症発症に与える複合的影響を検討した。

B. 研究方法

2012-2013 年に福岡県久山町的生活習慣病健診を受診した 65 歳以上の住民 1,906 名のうち、認知機能検査と頭部 MRI 検査を受けた認知症のない 1,158 名を 5.0 年間（中央値）前向きに追跡した。頭部 MRI 検査には、Philips, Gyroscan Intera (1.5T) を用い、3DT1WI, T2WI, FLAIR を撮影した。大脳白質病変容積（white matter hyperintensities volume: WMHV）は Lesion Segmentation Tool を、全脳容積（total brain volume: TBV）は VBM8 を用いて計測した。WMHV および TBV の指標にはそれぞれ頭蓋内容積（intracranial volume : ICV）に対する割合（WMHV/ICV、TBV/ICV）を用いた。WMHV/ICV 値により 4 分位に分類した。さらに、WMHV 増加と TBV 低下の有無の組み合わせの解析では、WMHV/ICV および TBV/ICV、それぞれの中央値で区分し、WMHV 増加 (-) /TBV 低下 (-) 群、WMHV 増加 (+) /TBV 低下 (-) 群、WMHV 増加 (-) /TBV 低下 (+) 群、WMHV 増加 (+) /TBV 低下 (+) 群の 4 群に分類した。認知症の発症リスクの算出には Cox 比例ハザードモデルを用いた。多変量調整解析では、共変量として、性、年齢、教育歴、収縮期血圧、降圧薬服用、糖尿病、血清総コレステロール値、body mass index、心電図異常、画像上の脳血管障害、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣を用いた。

（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

表 1 に解析対象者の WMHV/ICV 値別にみた性年齢調整後の背景特性を示す。WMHV/ICV 値の増加に伴い、年齢、収縮期・拡張期血圧の平均値、男性、降圧薬服用、高血圧、心電図異常、画像上の脳血管障害の頻度は有意に上昇した。追跡期間中に 113 名が認知症を発症した。まず、WMHV と認知症発症の関係を検討したところ、WMHV/ICV 値の増加に伴い認知症の発症リスク（多変量調整後）は有意に上昇した（傾向性 p 値 < 0.001 ）（図 1）。続いて、WMHV 増加と TBV 低下の有無別に 4 群に分けて認知症の発症リスクを検討した。その結果、WMHV 増加 (-) /TBV 低下 (-) 群に対する認知症発症のハザード比（多変量調整後）は、WMHV 増加 (+) /TBV 低下 (-) 群 2.29 (95%信頼区間 1.03–5.10)、WMHV 増加 (-) /TBV 低下 (+) 群 1.62 (0.70–3.77)、WMHV 増加 (+) /TBV 低下 (+) 群 3.45 (1.63–7.27) であり、白質病変の増大と全脳容積低下を有する群では、いずれも有しない群に比べ、認知症の発症リスクは相加的に上昇した（傾向性 $P = 0.88$ ）（図 2）

D. 考察

本研究では日本人地域一般住民における 5 年間の追跡調査において、大脳白質病変容積の増加が全認知症発症と有意に関連するこ

とを示した。さらに、白質病変および全脳容積低下を有する群では認知症の発症リスクは相加的に上昇した。

欧米の地域一般住民を対象としたいくつかの前向きコホート研究では、定量的に評価した白質病変と全認知症発症の間にいずれも正の関連を認めている。これらの研究結果は本研究の知見と合致する。

白質病変が認知症発症に関連する機序にはいくつかの要因が考えられる。まず、白質病変が皮質下の神経回路（皮質-皮質下回路）を直接的に障害している可能性（Nordahl CW. et al. 2006, Grips, E. et al. 2005）がある。次に、神経血管ユニットの障害による微小環境障害を介して、ミクログリアやアストロサイトの活性化を経てアミロイド β やタウ蛋白の沈着を促進しアルツハイマー型認知症などの変性疾患の進行と相互に影響する可能性（Hachinski V., et al. 2019, Kapasi A, et al. 2021）が示唆される。さらに、白質病変は心血管病危険因子の集積を反映しており、脳血管障害を介して認知症発症に影響する可能性（Alonso A, et al. 2009）が考えられる。

E. 結論

日本人地域高齢住民の追跡調査において、白質病変の増大は認知症発症の有意な危険因子であった。また、全脳萎縮に白質病変の増大が加わると、認知症の発症リスクは相加的に上昇した。

F. 健康危機情報

地域高齢住民を対象とした脳画像研究の成績を用いて、白質病変が認知症発症の有意な危険因子であることを明らかにした。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. ○Ueda E, et al, Association of inner retinal thickness with prevalent dementia and brain atrophy in general older population: the Hisayama Study. 2022;2:100157.
2. ○Sasaki T, et al, Day-to-day blood Pressure variability and risk of incident chronic kidney disease in a general Japanese population. 2022;11:e027173.
3. ○Hashimoto S, et al, Secular trends in the prevalence, incidence, and progression of diabetic retinopathy: the Hisayama Study. (Epub ahead of print).
4. ○Honda T, et al, Changes in the Eicosapentaenoic acid to arachidonic acid ratio in serum over 10 years in a Japanese community: the Hisayama Study. 2022 (Epub ahead of print).
5. ○Mihara A, et al, Association of serum s-adenosylmethionine, s-adenosylhomocysteine, and their ratio with the risk of dementia and death in a community. 2022;12:12427.
6. ○Honda T, et al, Active commuting, commuting modes and the risk of diabetes: 14-year follow-up data from the Hisayama study. 2022;13:1677-1684.
7. ○Washio Y, et al, Risks of mortality and airflow limitation in Japanese individuals with preserved ratio impaired spirometry. 2022;206:563-572.
8. ○Hirabayashi N, et al, Association between diabetes and gray matter atrophy patterns in a general older Japanese population: the Hisayama Study. 2022;45:1364-1371.
9. ○Kimura Y, et al, Long-term association of vegetable and fruit intake with risk of dementia in Japanese older adults: the Hisayama study. 2022;22:257.

10. ○Asada M, et al, Association between chronic low back pain and regional brain atrophy in a Japanese older population: the Hisayama Study. 2022;163:2185-2193.
11. ○Nakanishi Y, et al, Long-term trends in the 5-year risk of recurrent stroke over a half century in a Japanese community: the Hisayama Study. 2022 (Epub ahead of print)
12. ○Maki K, et al, Serum uric acid levels and nephrosclerosis in a population-based autopsy Study: the Hisayama Study. 2022;53:69-77.
13. ○Ohara T, et al, Association of daily sleep duration with the incident dementia by serum soluble TREM2 in a community. 2022;70:1147-1156.

2. 学会発表

1. 二宮 利治. 認知症予防における食事の重要性：久山町研究 <シンポジウム>. 第 76 回日本栄養・食糧学会大会、神戸市、2022.6
2. 中澤 太郎、小原 知之、平林 直樹、古田 芳彦、秦 淳、柴田 舞欧、本田 貴紀、北園 孝成、中尾 智博、二宮 利治. 地域高齢住民における大脳白質病変および全脳容積低下が認知症発症に及ぼす影響：久山町研究. 第 118 回日本精神神経学会学術総会、福岡市、2022.6
3. 三原 茜、小原 知之、秦 淳、陳 三妹、本田 貴紀、Sonam Tamrakar、伊佐 亜希子、王 冬梅、清水 邦義、片倉 喜範、中尾 智博、北園 孝成、二宮 利治. 地域住民における血清メチオニン代謝産物濃度と認知症発症および死亡リスクの関連：久山町研究. 第 118 回日本精神神経学会学術総会、福岡市、2022.6
4. 本田 貴紀、陳 三妹、秦 淳、吉田 大悟、平川 洋一郎、古田 芳彦、柴田 舞欧、坂田 智子、北園 孝成、二宮 利治. 地域住民における動脈硬化性疾患発症のリスクモデルと「久山町スコア」の作成：久山町研究. 第 54 回日本動脈硬化学会総会・学術集会、久留米市、2022.7
5. 二宮 利治. 地域住民における動脈硬化性疾患の疫学研究：久山町研究 <教育講演>. 第 54 回日本動脈硬化学会総会・学術集会、久留米市、2022.7
6. 二宮 利治. 地域住民を対象とした生活習慣病の疫学研究：久山町研究 <特別講演>. 日本尿路結石症学会第 32 回学術集会、福岡市、2022.7
7. 二宮 利治. 久山町研究の成果からみた認知症リスク低減の可能性 . 第 49 回農芸化学「化学と生物」シンポジウム、京都市、2022.9
8. 秦 淳、本田 貴紀、陳 三妹、二宮 利治. 日本人を対象とした動脈硬化性疾患の新しい発症リスク予測モデル：久山町研究 <シンポジウム>. 第 70 回日本心臓病学会学術集会、京都市、2022.9

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

表 1：全対象者および白質病変容積の 4 分位別にみた背景特性（性年齢調整後）

	白質病変容積 / 頭蓋内容積 (%)				傾向性 P 値
	Q1 (≤ 0.08) (n = 289)	Q2 (0.09–0.22) (n = 290)	Q3 (0.23–0.54) (n = 290)	Q4 (≥ 0.55) (n = 289)	
年齢	69.8 (0.3)	72.8 (0.3)	75.1 (0.3)	76.9 (0.3)	<0.001
男性, %	35.0	44.2	48.0	50.7	<0.001
教育歴 ≤ 9 年, %	35.5	30.1	36.8	37.6	0.32
収縮期血圧, mmHg	132.5 (1.1)	133.0 (1.1)	132.4 (1.1)	138.1 (1.1)	<0.001
拡張期血圧, mmHg	75.0 (0.7)	76.1 (0.6)	76.1 (0.6)	78.5 (0.7)	<0.001
降圧薬の服用, %	45.7	54.4	54.0	66.8	<0.001
高血圧, %	63.9	69.0	68.2	80.7	<0.001
糖尿病, %	20.1	22.0	22.8	26.6	0.14
血清総コレステロール 値, mg/dL	199.4 (2.1)	200.0 (2.0)	196.0 (2.0)	196.9 (2.1)	0.23
BMI, kg/m ²	22.9 (0.2)	23.4 (0.2)	23.1 (0.2)	23.3 (0.2)	0.32
心電図異常, %	13.3	11.7	16.1	20.8	0.01
画像上の脳血管障害, %	17.7	24.9	35.6	58.1	<0.001
喫煙習慣, %	5.8	6.3	5.0	6.3	0.99
飲酒習慣, %	41.3	42.5	42.3	40.1	0.94
運動習慣, %	20.7	21.5	21.4	17.5	0.40

全対象者：平均値(SD)、白質病変の 4 分位別：平均値(SE)、年齢は性調整、性は年齢調整した。

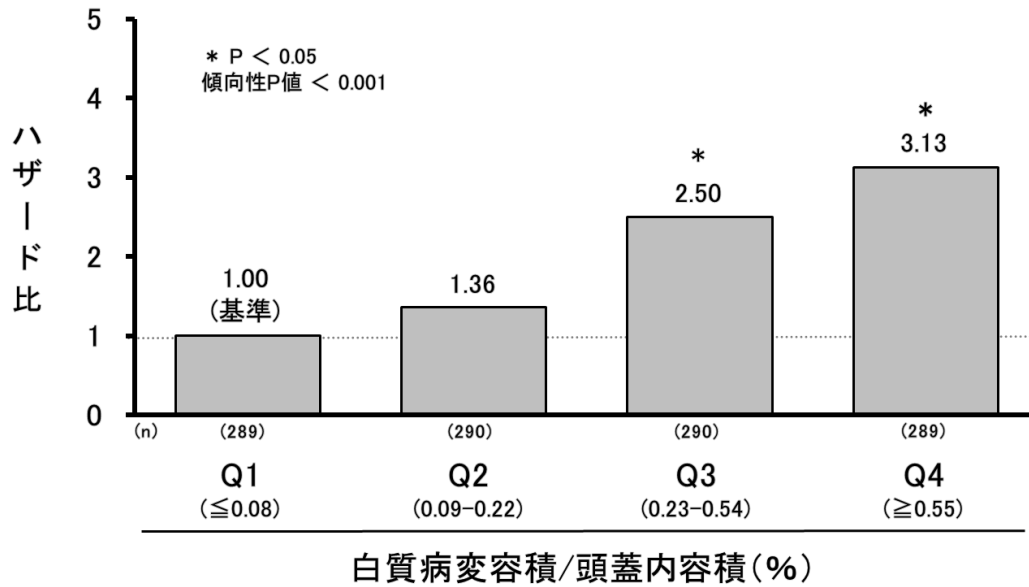


図1：白質病変容積/頭蓋内容積の4分位別にみた認知症の発症リスク（多変量調整後）
調整因子：性別、年齢、学歴、収縮期血圧、降圧薬の服用、糖尿病、血清総コレステロール値、BMI、心電図異常、画像上の脳血管障害、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣

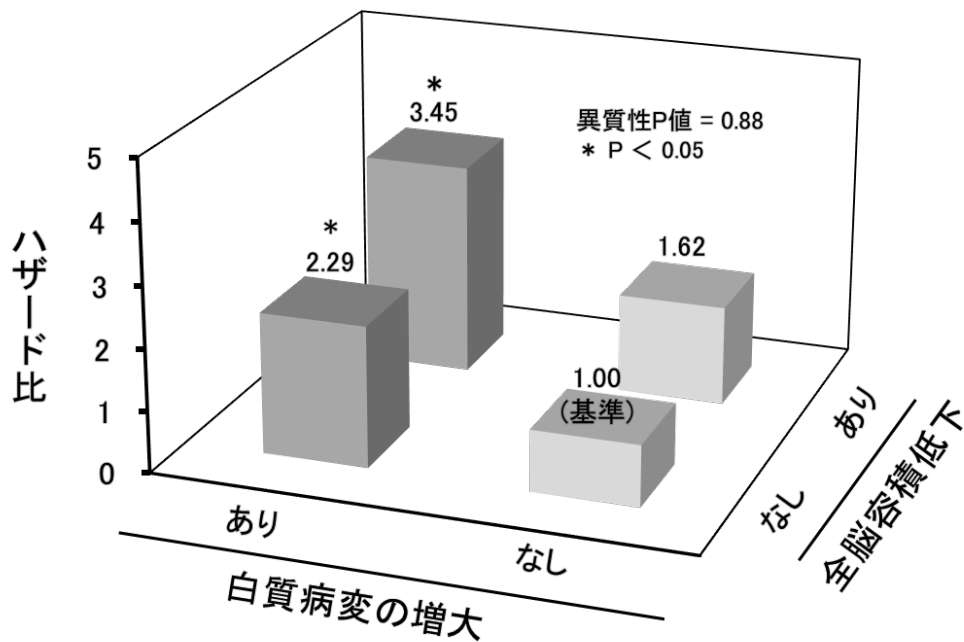


図2：白質病変の増大および全脳萎縮の有無別にみた認知症発症の関係（多変量調整後）
白質病変の増大あり：白質病変容積/頭蓋内容積 \geq 0.23%
全脳容積低下あり：全脳容積/頭蓋内容積 \leq 78.4%
調整因子：性別、年齢、学歴、収縮期血圧、降圧薬の服用、糖尿病、血清総コレステロール値、BMI、心電図異常、画像上の脳血管障害、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣