

令和5年度厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患等生活習慣病対策政策研究事業

「循環器疾患及び糖尿病、COPD等の生活習慣病の個人リスク及び集団リスクの評価ツールの
開発と応用のための研究（23FA1006）」2023年度分担研究報告書

秋田・大阪コホート研究

分担研究者 清水悠路 大阪健康安全基盤研究所公衆衛生部疫学解析研究課 課長
研究協力者 高田碧 大阪健康安全基盤研究所公衆衛生部疫学解析研究課 研究員
研究協力者 山岸良匡 筑波大学医学医療系 教授
研究協力者 青木鐘子 筑波大学大学院人間総合科学学術院

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、きのこ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。24 時間思い出し法によりきのこの摂取量を推定し、3 群 [摂取なし、0.1-14.9g/日、15g/日以上] に分けた。摂取なし群に対する他の群の全要介護認知症、脳卒中既往のある要介護認知症、脳卒中既往のない要介護認知症の多変量調整ハザード比（95%信頼区間）を Cox 比例ハザードモデルを用いて男女別にそれぞれ算出した。地域を層別し、年齢、エネルギー摂取、喫煙、飲酒、野菜類摂取、果実類摂取、肉類摂取、魚類摂取、ナトリウム摂取を調整した。

平均 16.0 年の追跡期間中に、670 人が要介護認知症を発症した。女性においてきのこの摂取と全要介護認知症、脳卒中既往のない要介護認知症との負の関連を認めた。摂取量なしに対する 15g/日以上 の多変量調整ハザード比（95%信頼区間）は全要介護認知症で 0.56（0.42-0.75）（傾向性 $p=0.003$ ）、脳卒中既往のない要介護認知症で 0.55（0.38-0.79）（傾向性 $p=0.01$ ）であった。これらの関連は水溶性食物繊維、不溶性食物繊維それぞれで調整した後も認められた。一方で女性においても脳卒中既往のある要介護認知症との関連は認めなかった。男性ではきのこの摂取と要介護認知症との関連は認めなかった。

本研究により、きのこの摂取は女性の要介護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・大阪がん循環器病予防センター循環器病予防部門、現大阪健康安全基盤研究所公衆衛生部疫学解析研究課）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。現在は大阪健康安全基盤研究所、近畿大学、大阪大学、筑波大学、順天堂大学、福島県立医科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。

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、今年度は、きのこ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

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、循環器健診受診時に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。きのこの摂取量は、摂取ありを中央値で2群にわけ、摂取なしと合わせて3群にわけた(0g、0.1-14.9g/日、15g以上/日)。

食事調査を行った循環器健診受診時の喫煙状況、飲酒状況、既往歴、血圧値、血糖値、総コレステロール値、body mass index (BMI)を採用した。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、または糖尿病治療中と定義した。脂質異常症については、総コレステロール値220mg/dL以上または脂質異常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%）(Noda et al, Geriatr Gerontol Int 2018)。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。また、要介護認知症発症の追跡中に発症した脳卒中、ベースラインの循環器健診受診時の脳卒中既往により、要介護認知症を脳卒中既往の有無別に分類した。脳卒中の発症は茨城地区で 2015 年、秋田地区と大阪地区で 2018 年まで追跡した。

4. 統計解析

きのこ類摂取なし群に対する他の群の全要介護認知症、脳卒中既往のない要介護認知症、脳卒中既往のある要介護認知症の多変量調整ハザード比（95%信頼区間）をCox 比例ハザードモデルにより男女別にそれぞれ算出した。モデル 1 では地域で層別化し、年齢を調整した。モデル 2 ではモデル 1 に加えてエネルギー摂取、喫煙、飲酒、野菜類摂取、果実類摂取、肉類摂取、魚介類摂取、ナトリウム摂取を調整した。モデル 3 ではモデル 2 に加えて水溶性食物繊維、モデル 4 では不溶性食物繊維を調整した。

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、大阪健康安全基盤研究所倫理委員会の承認を得て実施している。

C. 研究結果

きのこ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、女性と脂質異常症の割合が高く、拡張期血圧が高く、脂肪、タンパク質、食物繊維、野菜、肉、ナトリウムの摂取が多かった。

平均 16.0 年の追跡期間中に、670 人の要介護認知症の発症を認めた。

きのこ類摂取に対する要介護認知症の男女別の多変量調整ハザード比及び 95%信頼区間を表 2 に示す。女性において、きのこ類摂取と全要介護認知症、脳卒中既往のない要介護認知症との負の関連を認めた。摂取なし群を基準とした 0.1–14.9g/日、15g/日以上女性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 0.81（0.62–1.06）、0.56（0.42–0.75）、（傾向性 $p=0.003$ ）、脳卒中既往のない要介護認知症では 0.66（0.47–0.93）、0.55（0.38–0.79）、（傾向性 $p=0.01$ ）であった。モデル 3、モデル 4 で水溶性食物繊維摂取と不溶性食物繊維摂取をそれぞれ調整した後も上記と同様の関連が見られた。しかし女性において脳卒中既往のある要介護認知症との関連は認めなかった。また男性においては、きのこ類摂取と全要介護認知症、脳卒中既往のない要介護認知症、脳卒中既往のある要介護認知症との関連は認めなかった。

D. 考察

本研究では、女性のみにおいてきのこ類の摂取量と要介護認知症、特に脳卒中既往のない要介護認知症との負の関連を認めた。

日本で実施されたコホート研究でも同様の結果が示され、女性のみできのこ類の

摂取量と認知症発症リスクとの関連が報告されている (Zhang et al, J Am Geriatr Soc 2017)。

想定されるメカニズムとしては、きのこ類に含まれる食物繊維の寄与が考えられる。CIRCS 研究において、食物繊維摂取と要介護認知症との関連が報告されている (Yamagishi et al, Nutr Neurosci 2023)。しかし本研究では食物繊維摂取で調整後も同様の関連が見られたため、食物繊維以外の栄養素も寄与していると考えられる。ビタミンB、ビタミンD、ポリフェノールなどの抗酸化物質はアミロイド β による脳神経の酸化ストレスを抑えるという報告がある (Butterfield et al, J Nutr Biochem 2002)。また、きのこ類に含まれるエルゴチオネインの摂取は動物実験で記憶と学習能力を向上させることが報告されている (Yang et al, Food Chem Toxicol 2012)。

本研究では女性のみできのこ類摂取と要介護認知症との関連を認めた。男女で結果が相違した理由は明らかでないが、きのこ類に含まれる抗酸化物質による酸化ストレスへの作用は、男性と比較して女性でより効果的とする報告があり (Schuessel et al, J Neural Transm 2004)、それが影響した可能性が考えられる。

本研究では対象者の社会的背景を十分に調査できていない。2016年の国民栄養調査できのこ類摂取は世帯年収に関連するとの報告があるため、対象者の社会的背景が結果に影響を及ぼした可能性が否定できない。また、きのこ類の摂取量は24時間思い出し法に基づいて評価しており、普段

きのこ類を摂取しない人が調査の前日にたまたまきのこ類を摂取した場合は摂取量の誤分類が起きる可能性がある。ベースライン時の食事調査を用いたため、追跡期間中に変化した食習慣は考慮できていない。さらに、ベースライン時点で要介護認知症の既往を調査していないため、因果の逆転の可能性が否定できない。そのため、ベースラインから5年以内に要介護認知症を発症した人を除外することで、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

きのこ類の摂取は、女性の全要介護認知症、特に脳卒中の既往がない要介護認知症の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 British Journal of Nutrition 誌に原著論文として公表した⁽¹⁾。
(doi:10.1017/S000711452400014X)

F. 健康危険情報

なし

G. 論文発表

1. Aoki S, Yamagishi K, Maruyama K, Ikeda A, Nagao M, Noda H, Umesawa M, Hayama-Terada M, Muraki I, Okada C, Tanaka M, Kishida R, Kihara T, Takada M, Shimizu Y, Ohira T, Imano H, Sankai T, Okada T, Tanigawa T, Kitamura A, Kiyama M, Iso H. (2024) Mushroom intake and risk of incident disabling dementia: the Circulatory

Risk in Communities Study (CIRCS). *Br J Nutr*, 1-7.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

表 1. きのか類摂取量による対象者特性

	きのか類摂取量 (g/日)			傾向性 P
	0	0.1-14.9	15	
人数	2560	528	651	
年齢†	51.4	51.2	50.9	0.11
女性, %††	51.7	65.0	65.0	<.001
Body mass index, kg/m2*	23.8	23.8	23.7	0.68
現在喫煙, %*	30.0	22.2	20.9	0.31
現在飲酒, %*	41.4	33.7	35.5	0.22
収縮期血圧, mmHg*	130	131	131	0.18
拡張期血圧, mmHg*	81.1	81.3	81.9	0.02
高血圧治療, %*	12.5	11.0	13.1	0.44
糖尿病, %*	4.9	4.7	4.1	0.90
脳卒中既往, %*	1.0	0.8	1.2	0.61
血清総コレステロール, md/dL*	199	202	202	0.43
脂質異常症治療, %*	1.9	1.7	3.5	0.03
エネルギー, kcal/日*	1989	1948	1950	0.23
炭水化物, g/日*	291	281	278	0.49
脂質, g/d 日*	46.5	46.5	49.1	0.0009
タンパク質, g/日*	69.9	71.0	72.0	<.001
食物繊維, g/日*	14.3	15.4	16.9	<.001
水溶性食物繊維, g/日*	3.0	3.1	3.5	<.001
不溶性食物繊維, g/日*	10.5	11.5	12.7	<.001
野菜類摂取, g/日*	267	267	318	<.001
果実類摂取, g/日*	142	139	161	0.07
魚介類摂取, g/日*	97.7	97.7	91.3	0.35
肉類摂取, g/日*	46.5	49.4	56.4	<.001
ナトリウム摂取, mg/日*	4522	4664	4764	<.001
しいたけ摂取, g/日*	0	3.4	13.4	<.001
しめじ摂取, g/日*	0	0.9	6.3	<.001
えのきたけ摂取, g/日*	0	0.6	7.4	<.001
なめこ摂取, g/日*	0	0.5	2.2	<.001
ビタミンD 摂取, mg/日*	10	9.5	9.2	<.001

† 性別で調整

†† 年齢で調整

*性別、年齢で調整

表 2. きのご類摂取量による要介護認知症の多変量調整ハザード比 (95%信頼区間)

男性								
きのご類摂取量 (g/日)	0	0. 1-15. 0		15. 0<		傾向性 p	性別による交絡 p	
対象者人数	1237	185		228				
全要介護認知症								
観察人年	19038	2825		3688				
発症数	201	24		35				
1000 人年あたりの発症率	10. 6	8. 4		9. 5				
モデル 1	1. 00	0. 97	(0. 63 - 1. 48)	1. 12	(0. 78 - 1. 61)	0. 44	0. 005	
モデル 2	1. 00	1. 29	(0. 59 - 2. 82)	0. 84	(0. 38 - 1. 88)	0. 29	0. 006	
モデル 3	1. 00	1. 12	(0. 73 - 1. 74)	1. 21	(0. 84 - 1. 76)	0. 25	0. 006	
モデル 4	1. 00	1. 13	(0. 73 - 1. 74)	1. 20	(0. 82 - 1. 75)	0. 31	0. 005	
脳卒中既往のない要介護認知症								
観察人年	17127	2533		3320				
発症数	115	12		21				
1000 人年あたりの発症率	6. 7	4. 7		6. 3				
モデル 1	1. 00	0. 85	(0. 47 - 1. 55)	1. 28	(0. 80 - 2. 04)	0. 25	0. 007	
モデル 2	1. 00	1. 09	(0. 59 - 2. 03)	1. 45	(0. 90 - 2. 36)	0. 12	0. 006	
モデル 3	1. 00	1. 10	(0. 59 - 2. 04)	1. 49	(0. 92 - 2. 42)	0. 09	0. 006	
モデル 4	1. 00	1. 09	(0. 58 - 2. 03)	1. 47	(0. 89 - 2. 41)	0. 12	0. 005	
脳卒中既往のある要介護認知症								
観察人年	17127	2533		3320				
発症数	54	8		7				
1000 人年あたりの発症率	3. 2	3. 2		2. 1				
モデル 1	1. 00	1. 20	(0. 57 - 2. 54)	0. 80	(0. 36 - 1. 77)	0. 88	0. 31	
モデル 2	1. 00	1. 14	(0. 53 - 2. 44)	0. 86	(0. 39 - 1. 91)	0. 70	0. 35	
モデル 3	1. 00	1. 29	(0. 59 - 2. 82)	0. 86	(0. 38 - 1. 92)	0. 89	0. 34	
モデル 4	1. 00	1. 30	(0. 60 - 2. 84)	0. 86	(0. 38 - 1. 95)	0. 62	0. 34	

表 2. 続き

女性

きのこ類摂取量（g/日）	0	0.1–15.0	15.0<	Trend p		
対象者人数	1323	343	423			
全要介護認知症						
観察人年	21260	5600	7270			
発症数	280	72	58			
1000 人年あたりの発症率	13.1	12.9	8.0			
モデル 1	1.00	0.81（0.62 – 1.05）	0.55（0.41 – 0.73）	0.002		
モデル 2	1.00	0.81（0.62 – 1.06）	0.56（0.42 – 0.75）	0.003		
モデル 3	1.00	0.83（0.63 – 1.08）	0.59（0.44 – 0.78）	0.007		
モデル 4	1.00	0.86（0.66 – 1.13）	0.60（0.45 – 0.81）	0.01		
脳卒中既往のない要介護認知症						
観察人年	19063	5007	6416			
発症数	191	41	37			
1000 人年あたりの発症率	10.0	8.2	5.8			
モデル 1	1.00	0.67（0.48 – 0.94）	0.55（0.39 – 0.78）	0.01		
モデル 2	1.00	0.66（0.47 – 0.93）	0.55（0.38 – 0.79）	0.01		
モデル 3	1.00	0.66（0.47 – 0.93）	0.57（0.40 – 0.82）	0.03		
モデル 4	1.00	0.70（0.49 – 0.99）	0.60（0.41 – 0.86）	0.05		
脳卒中既往のある要介護認知症						
観察人年	19063	5007	6416			
発症数	28	9	7			
1000 人年あたりの発症率	1.5	1.8	1.1			
モデル 1	1.00	1.14（0.54 – 2.41）	0.71（0.31 – 1.63）	0.27		
モデル 2	1.00	1.15（0.54 – 2.48）	0.86（0.37 – 2.01）	0.46		
モデル 3	1.00	1.22（0.56 – 2.64）	0.94（0.40 – 2.20）	0.58		
モデル 4	1.00	1.32（0.60 – 2.88）	0.91（0.38 – 2.18）	0.50		

モデル 1: 地域で層別し、年齢とエネルギー摂取で調整

モデル 2: モデル 1 に加えて、喫煙、飲酒、野菜類摂取、果実類摂取、魚介類摂取、肉類摂取で調整

モデル 3: モデル 2 に加えて、水溶性食物繊維摂取で調整

モデル 4: モデル 2 に加えて、不溶性食物繊維で調整