

令和5年度厚生労働省科学研究費補助金
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

分担研究名

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：わが国の地域高齢住民における歩行速度と認知症発症の関連を検討した。さらに、同集団において、頭部 MRI 画像から算出された脳部位別灰白質容積及び大脳白質病変容積と歩行速度低下の関連を検討した。

2012年に久山町高齢者調査を受けた65歳以上の地域住民1,906人(受診率94%)のうち、認知症を有さず、歩行速度測定と頭部MRI検査が施行された1,122人を前向きに5年間追跡した。歩行速度の指標には、5m歩行での最大歩行速度を用いた。対象者を年齢5歳階級別の最大歩行速度の4分位値を用いて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。さらに、VBM8を用いて頭部MRI画像から脳部位別灰白質容積および大脳白質病変容積を算出し、歩行速度低下との関連を検討した。その結果、追跡期間中に106名が認知症を発症した。その結果、最大歩行速度の低下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=0.003)。第4分位群に対する第1分位群の認知症の発症リスク(多変量調整後)は、2.01倍(95%信頼区間1.11-3.61)と有意に上昇した。続いて、最大歩行速度と全灰白質容積及び大脳白質病変容積との関係を検討したところ、最大歩行速度低下に伴い全灰白質容積は有意に低下し、大脳白質病変容積は有意に増加した。Voxel-based morphometry(VBM)解析の結果、最大歩行速度の第4分位群に対して第1分位群では、海馬、扁桃核、帯状回、大脳基底核群、前頭葉、側頭葉、島、小脳の容積低下を認めた。

【考察】わが国の地域高齢者において、歩行速度低下は認知症発症の上昇に有意に関連した。さらに、海馬、島皮質、大脳白質病変が歩行速度低下と認知症発症に共有する神経基質であ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最大歩行速度と認知症発症および脳容積との関連を検討した。

歩行速度の低下は認知機能低下や認知症発症のリスク上昇との関連が報告されている。歩行速度低下には、脳神経変性疾患や脳小血管病、灰白質領域の萎縮、

白質病変の増加が関連すること報告されている。脳萎縮や白質病変は認知症の発症リスクの上昇に関与することから、歩行速度低下と認知機能低下には共有する神経基質の変化があることが示唆される。しかしながら、地域高齢住民を対象に歩行速度低下と認知症発症に共通する脳領域を検討した報告は限られている。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)の成績を用いて最大歩行速度と認知症発症の関連を検討した。さらに同集団

の追跡開始時の頭部MRIデータを用いて、歩行速度と脳の部位別に見た灰白質容積、白質病変容積との関連を横断的に検討した。

B. 研究方法

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、歩行速度計測を受けた認知症を有しない1,122名を5.0年間(中央値)前向きに追跡した。歩行速度の指標には、5m歩行での最大歩行速度を用いた。対象者を年齢5歳階級別の最大歩行速度の4分位値を用いて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。

追跡開始時の頭部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。統計解析には共分散を用いた。さらに歩行速度低下に関連して脳容積低下を認める脳部位を網羅的に検討するために、Voxel-based morphometry (VBM)解析を行った。多変量調整解析では、共変量として、性別、年齢、教育歴、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、運動習慣を用いた。

(倫理面の配慮)

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、対象者の個人情報の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に解析対象者の最大歩行速度の4分位(性年齢階級別)別にみた背景特性を示す。最大歩行速度の低下に伴い、BMIの平均値および教育歴9年以下、降圧薬服用者、画像上の脳血管障害、脳卒中既往者の頻度は有意に上昇し、飲酒習慣、運動習慣を有する者の頻度や有意に低下した。

追跡期間中に108名が認知症を発症した。その結果、最大歩行速度の低下に伴い、最大歩行速度の低下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=0.003)。第4分位群に対する第1分位群の認知症の発症リスク(多変量調整後)は、2.01倍(95%信頼区間1.11-3.61)と有意に上昇した(図1)。続いて、最大歩行速度と全灰白質容積及び大脳白質病変容積との関係を検討したところ、最大歩行速度低下に伴い全灰白質容積は有意に低下し、大脳白質病変容積は有意に増加した(図2)。VBM解析の結果、第4分位群に対して第1分位群では、海馬、島皮質、側坐核、尾状核、視床の容積低下を認めた(図3)。

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、最大歩行速度の低下に伴い認知症の発症リスクが有意に関連することを明らかにした。さらに、最大歩行速度と灰白質萎縮についての頭部MRI画像解析では、最大歩行速度低下に伴い全灰白質容積は有意に低下し、大脳白質病変容積は有意に増加した。最大歩行速度の第4分位群に対して第1分位群では、海馬、扁桃核、帯状回、大脳基底核群、前頭葉、側頭葉、島、小脳の容積低下を認めた。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において、歩行速度と全認知症発症リスクの間に有意な負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。

本研究では、最大歩行速度の低下している者では、そうでない者に比べ、海馬、島皮質の容積低下と白質病変容積の増加を認めた。これらの変化は認知症の発症

リスクの上昇との関連が報告されている。また、これらの部位に歩行機能に及ぼす影響については、これまでの動物実験や脳画像研究によりいくつかの報告がなされている。海馬を損傷した動物モデルでは、学習や記憶の障害だけでなく、運動協調やバランスなどの障害が生じることが報告されている (Ferguson GD et al, Proc Natl Acad Sci U S A. 2000)。島皮質領域は、情動、社会的認識、行動制御、認知、複合的な感覚に関わる皮質ネットワークの中核としての機能を反映すると考えられている (Benarroch EE et al, Neurology. 2019)。さらに、白質病変は、脳内微小循環の障害や皮質間のネットワーク障害により歩行機能や認知症機能に影響を及ぼす可能性が考えられる (Soumaré A et al, Ann Neurol. 2009)。

E. 結論

日本人地域高齢住民の追跡調査において、最大歩行速度の低下は認知症発症の有意な危険因子であった。また、歩行速度の低下は、海馬、扁桃核、帯状回、大脳基底核群、前頭葉、側頭葉、島、小脳の灰白質容積低下および白質病変容積の増加と有意な関連を認めた。

F. 健康危機情報

地域一般の高齢者において、最大歩行速度低下は認知症発症と有意に関連した。さらに、海馬、島、白質病変がその共有する神経基質であることが示された。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Shibata M, et al. Inadequate care and excessive overprotection during childhood are associated with the presence of diabetes mellitus in adulthood in a general Japanese population: a cross-sectional analysis from the Hisayama Study. *BMC Endocr Disord* 2023; 23(1):222
- Ueda E, et al. Association between choroidal thickness and myopic maculopathy in a Japanese population: the Hisayama Study. *Ophthalmol Sci* 2023; 3(4):100350
- Hirabayashi N, et al. Association between frequency of social contact and brain atrophy in community-dwelling older people without dementia: the JPSC-AD Study. *Neurology* 2023; 101(11):e1108-e1117
- Maki K, et al. CKD, brain atrophy, and white matter lesion volume: the Japan prospective studies collaboration for aging and dementia. *Kidney Med* 2023; 5(3):100593
- Akiyama M, et al. Genome-wide association study reveals BET1L associated with survival time in the 137,693 Japanese individuals. *Commun Biol* 2023; 6(1):143
- Nakazawa T, et al. Association of white matter lesions and brain atrophy with the development of dementia in a community: the Hisayama Study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2023; 77(6):330-337
- Higashioka M, et al. Serum Mac-2 binding protein glycosylation isomer concentrations are associated with incidence of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2023; 108(7):e425-e433
- Saito T, et al. Family dysfunction is associated with chronic pain in a community-dwelling Japanese population: the Hisayama Study. *Eur J Pain* 2023; 27(4):518-529
- Tajimi T, et al. Association of gait speed with regional brain volumes and risk of dementia in older Japanese: the Hisayama Study. *Arch Gerontol Geriatr* 2023; 106:104883
- Hashimoto S, et al. Secular trends in the prevalence, incidence, and progression of diabetic retinopathy: the Hisayama Study.

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2023:
261(3):641-649

11. 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. J Atheroscler Thromb 2023:
30(6):589-600

2. 学会発表

1. 二宮利治. 認知症発症のリスク低減における筋力・運動機能維持の重要性: 久山町研究<スポンサーセミナー1>, 日本抗加齢医学会九州地方会, 福岡市, 2023. 2
2. 二宮利治. 疫学的視点から見る認知症発症リスク低減の可能性: 久山町研究<講演>, 日本認知症ケア学会九州・沖縄ブロック大会, Web, 2023. 2
3. 坂田智子, 古田芳彦, 大石絵美, 秦 淳, 本田貴紀, 柴田舞歌, 北園孝成, 二宮利治. 地域住民における腸内細菌叢メタボリックシンドロームの関係: 久山町研究, 第 15 回福岡県医学会総会, 福岡市, 2023. 2
4. 秦 淳, 二宮利治. Conventional and novel risk factors for cardiovascular disease: the

Hisayama Study<シンポジウム>, 第 87 回日本循環器学会学術集会, 福岡市, 2023. 3

5. 前園明寛, 坂田智子, 秦 淳, 大石絵美, 井手友美, 北園孝成, 筒井裕之, 二宮利治. 地域一般住民における家庭血圧日間変動と心房細動発症との関連: 久山町研究, 第 87 回日本循環器学会学術集会, 福岡市, 2023. 3
6. 二宮利治. 生活習慣が認知症発症に及ぼす影響〜久山町研究の成績より〜<市民公開セッション4>, 第 31 回日本医学会総会, 東京, 2023. 4
7. 二宮利治. 認知症の地域疫学: 久山町研究, 第 29 回日本認知症学会教育セミナー, Web, 2023. 4
8. 二宮利治. 認知症発症のリスク低減における筋力・運動機能維持の重要性: 久山町研究, 第 32 回福岡県理学療法士学会, 福岡市, 2023. 5
9. 二宮利治. 認知症発症のリスク低減における生活習慣病予防および運動機能維持の重要性: 久山町研究<ランチョンセミナー>, 第 12 回日本認知症予防学会学術集会, 新潟市, 2023. 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: 最大歩行速度の 4 分位 (性年齢階級別) 別にみた背景特性

	最大歩行速度の性年齢階級別 4 分位				傾向性 P 値
	Q1 (最小) (n = 234)	Q2 (n = 274)	Q3 (n = 297)	Q4 (最大) (n = 317)	
年齢	74.1 (6.2)	73.1 (6.4)	73.5 (5.9)	73.3 (6.0)	0.31
男性, %	43.2	43.4	46.8	44.2	0.66
教育歴 9 年以下, %	41.0	40.5	34.7	26.2	<0.001
収縮期血圧, mmHg	134.7 (18.0)	133.3 (18.2)	133.8 (18.3)	133.6 (18.5)	0.63
拡張期血圧, mmHg	75.8 (10.6)	75.5 (11.0)	77.0 (10.7)	76.7 (10.7)	0.15
降圧薬服用, %	64.9	60.5	48.6	47.4	<0.001
高血圧, %	73.5	74.1	63.3	63.4	0.001
糖尿病, %	23.2	25.5	23.6	21.2	0.43
血清総コレステロール値, mg/dL	197.0 (35.4)	194.6 (36.7)	199.4 (34.8)	201.0 (35.1)	0.06
BMI, kg/m ²	23.6 (3.5)	23.6 (3.6)	22.9 (3.0)	22.7 (3.1)	<0.001
心電図異常, %	17.8	17.8	16.6	12.6	0.08
画像上の脳血管障害, %	43.6	31.4	34.7	30.1	0.01
脳卒中の既往	8.8	5.2	1.7	1.3	<0.001
喫煙習慣, %	12.7	8.2	7.2	8.3	0.10
飲酒習慣, %	36.4	40.9	46.9	46.2	0.01
運動習慣, %	8.8	17.1	23.6	30.8	<0.001

値は平均値(標準偏差)、または頻度

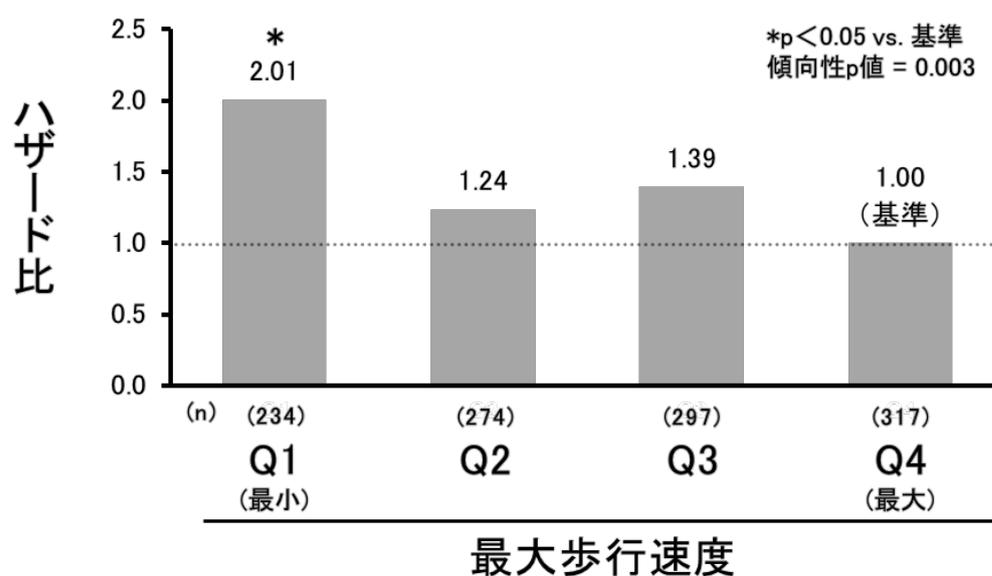


図 1: 最大歩行速度の 4 分位 (性年齢階級別) 別にみた認知症の発症リスク (多変量調整後)

調整因子: 性別、年齢、教育歴、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、脳梗塞の既往、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣

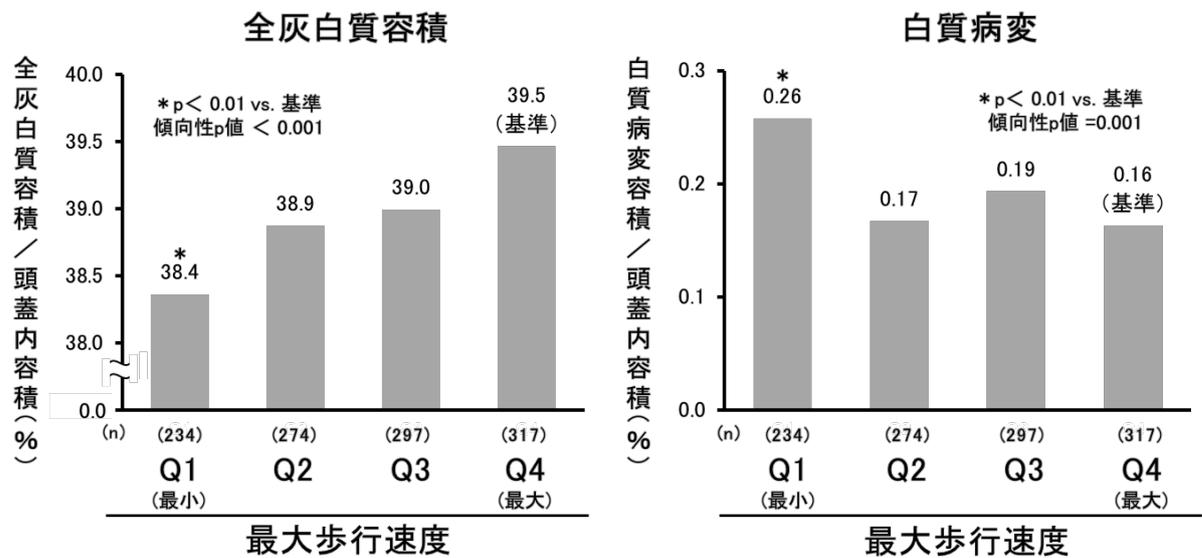


図2：最大歩行速度4分位（性年齢階級別）別にみた全灰白質容積、白質病変容積の関連（多変量調整後）

調整因子：性別、年齢、教育歴、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、脳梗塞の既往、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣

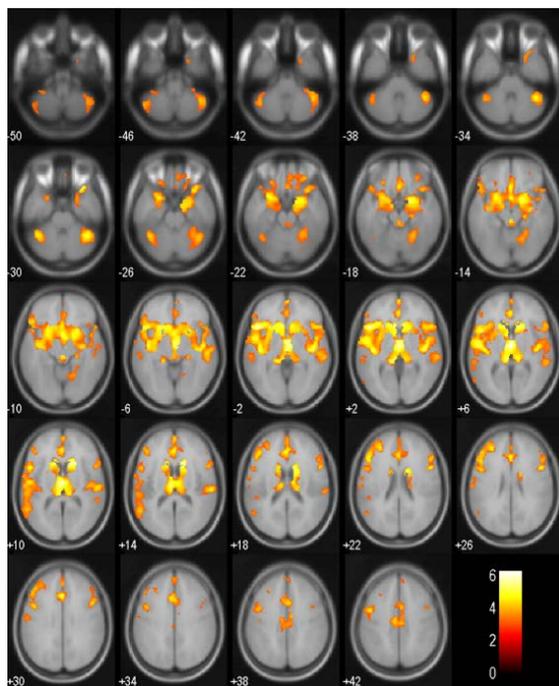


図3：Voxel-based morphometry (VBM) 解析：最大歩行速度と脳萎縮パターン（多変量調整後）
オレンジ色の部分はQ4群に比べQ1群で脳容積低下を認めた部位

調整因子：性別、年齢、教育歴、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、頭部MRIにおける脳梗塞の有無、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣