

令和5年度 厚生労働科学研究費補助金
(女性の健康の包括的支援政策研究事業)

課題名：健康寿命延伸に備えた女性の心身の健康支援のための普及啓発に向けた研究

分担研究報告書

研究名：女性の生殖因子と認知機能障害との関連に
無症候性脳血管疾患が与える影響

研究協力者 山崎貞一郎 秋田大学大学院医学系研究科衛生学公衆衛生学講座・助教
研究代表者 野村恭子 秋田大学大学院医学系研究科衛生学公衆衛生学講座・教授
研究分担者 大久保孝義 帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座・主任教授

要旨

女性の生殖因子と認知機能障害との関連、およびその関連に無症候性脳血管疾患が与える影響について検討した。解析対象は、岩手県花巻市、旧大迫町の住民で1998年時に55歳以上だった女性642名。生殖因子は、初潮年齢、閉経年齢、エストロゲン曝露期間（初潮から閉経までの年数）、妊娠回数、出産回数を用いた。認知機能はMini-Mental State Examinationで測定し27-24点を軽度、23点以下を重度認知機能障害とした。無症候性脳血管疾患の指標は頸動脈超音波検査による頸動脈プラークの有無と平均内膜中膜厚、頭部MRIによるラクナ梗塞の有無と白質病変の有無を用いた。各生殖因子と認知機能障害との関連を多項ロジスティック回帰モデルで推定し、各モデルに無症候性脳血管疾患の指標を追加し、その影響を検討した。平均年齢は73歳、38%が軽度、16%が重度認知機能障害を有していた。出産回数のみ認知機能障害との関連が認められ、出産回数2回を基準とすると、軽度認知機能障害の多変量調整オッズ比は、出産0-1回が2.72 (95% CI, 1.38-5.38)、出産4回以上が1.74 (95% CI, 1.07-2.81)、同様に、重度認知機能障害の多変量調整オッズ比は出産0-1回が2.53 (95% CI, 1.03-6.24)、出産4回以上が1.91 (95% CI, 0.99-3.66)であった。無症候性脳血管疾患の指標で追加調整後も、これらの推定値に大きな変化は認められなかった。女性の生殖因子のうち、出産回数が認知機能障害と関連し、この関連は無症候性脳血管疾患の存在とは独立している可能性が示唆された。

A. 研究目的

初潮・閉経年齢、妊娠・出産回数といった女性の生殖因子と認知機能障害や認知症リスクとの関連はこれまでも検討されているが、結果が一致していない。また、生殖

因子と無症候性脳血管疾患との関連の報告はあるが、生殖因子と認知機能障害との関連に対する無症候性脳血管疾患の影響はほとんど報告がない。本研究の目的は、生殖因子と認知機能障害との関連、および、そ

の関連に対する無症候性脳血管疾患の影響を検討することである。

B. 研究方法

1. 対象者の選定

対象は、岩手県花巻市、旧大迫町で実施されている循環器病コホート研究（大迫研究）に参加した住民で、1998年時に55歳以上だった女性2,388名とした。ここから、生殖因子が全て欠損の者（954名）、

Mini-Mental State Examination

（MMSE）が欠損の者（20名）、家庭血圧の測定回数が2回以下の者（763名）、無症候性脳血管疾患指標が全て欠損の者（9名）を除外し、最終的に642名を解析対象とした。なお、本コホートは同一の対象者に繰り返しMMSEや無症候性脳血管疾患指標を測定しているため、各対象者の直近の測定データを使用した。

2. 倫理的配慮

本研究は、帝京大学医学部（16-075-6）および秋田大学医学部（No.2271）の倫理委員会で承認され、研究参加者全員に研究の詳細を説明したうえで同意を得て実施された。

3. 生殖因子

生殖因子は1998年に実施された拡大調査の際に聴取された。使用した生殖因子は、初潮年齢、閉経年齢、エストロゲン曝露期間（初潮から閉経までの年数）、妊娠回数、出産回数である。各因子を4分位でカテゴリ変数化し、初潮年齢（13歳以下、14歳、15歳、16歳以上）、閉経年齢（47歳以下、48-49歳、50-51歳、52歳以上）、エストロゲン曝露期間（32年以下、33-35年、36-37年、38年以上）、妊

娠回数（0-2回、3回、4回、5回以上）、出産回数（0-1回、2回、3回、4回以上）とした。

4. 認知機能障害

MMSEの点数から、28点以上を正常、27-24点を軽度認知機能障害、23点以下を重度認知機能障害と定義した[1]。

5. 無症候性脳血管疾患

無症候性脳血管疾患の指標として、頸動脈超音波検査による頸動脈プラークの有無と平均内膜中膜厚、頭部MRIによるラクナ梗塞の有無と白質病変の有無を用いた。なお、頸部超音波検査と頭部MRIはMMSEと同じタイミングで測定した。頸動脈プラークは、総頸動脈、頸動脈分岐部、内頸動脈、外頸動脈で両側から測定し、石灰化沈着物のみ、石灰化沈物と非石灰化沈物の組み合わせが内腔に突出、隣接するセグメントに対する局所的な病変と定義した。1か所以上プラークが認められる場合を頸動脈プラークありと定義した。平均内膜中膜厚は、頸動脈洞から約10mm近位を測定し、両側総頸動脈の近位壁と遠位壁の両方の最大内膜中膜厚の平均値と定義した。ラクナ梗塞は、頭部MRI T1強調画像で低強度、またはT2強調画像で高強度、大きさ3~15mmの領域と定義した。白質病変は、T2強調画像で白質の増多と定義し、グレード0（病変なし）、1（点状）、2（早期合流）、3（合流）のいずれかと判定し、グレード0を白質病変なし、1以上を病変ありとした。

6. 共変量

共変量はMMSE、無症候性脳血管疾患と同じタイミングで測定した。使用した共変量は、測定時の年齢、body mass

index、教育歴、喫煙歴、飲酒歴、高血圧の有無、糖尿病の有無、高脂血症の有無、心血管疾患の既往歴である。

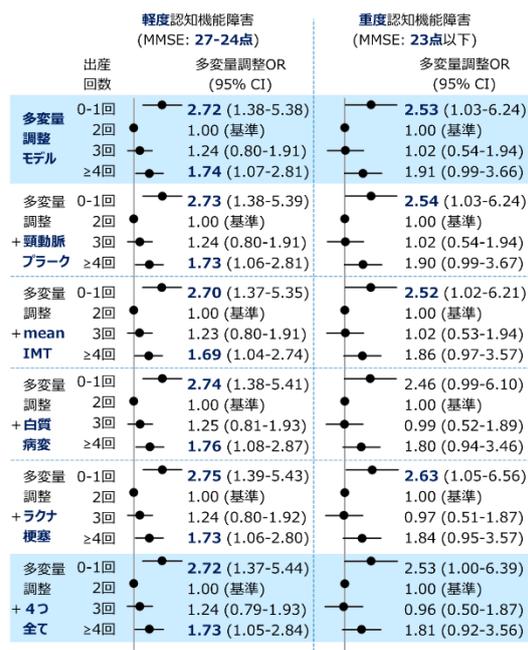
7. 統計解析

各生殖因子を説明変数、MMSE を目的変数とする多項ロジスティック回帰を用いた。MMSE は軽度認知機能障害と重度認知機能障害をそれぞれアウトカムとした。多変量解析における調整変数には前述の共変量を用いた。第一段階として、各生殖因子と認知機能障害との関連を検討し、第二段階として、有意な関連が認められた生殖因子の統計学的モデルにおいて、無症候性脳血管疾患指標で追加調整することにより、その生殖因子と認知機能障害との関連における、無症候性脳血管疾患の影響を検討した。さらに、有意な関連が認められた生殖因子のモデルにおいて、無症候性脳血管疾患指標によるサブグループ解析と交互作用の P 値を算出した。全ての解析において、欠損値は連鎖方程式による多重代入法によって代入した。解析には、SAS 9.4 を使い、有意水準は両側検定で 0.05 とした。

C. 研究結果

642 名の参加者の MMSE・無症候性脳血管疾患指標測定時の平均年齢は 73 (6) 歳であった。参加者のうち、軽度認知機能障害は 245 名 (38%)、重度認知機能障害は 100 名 (16%) であった。無症候性脳血管疾患指標は頸動脈プラークありが 242 名 (39%)、平均内膜中膜厚は平均 0.7 (0.1) mm、ラクナ梗塞ありは 150 名 (35%)、白質病変ありは 247 名 (57%) であった。生殖因子のうち、出産回数は 0-

1 回 56 名、2 回 231 名、3 回 182 名、4 回以上 158 名であった。出産回数ごとの認知機能障害を有する者の割合 (軽度/重度) はそれぞれ、出産 0-1 回 42/22%、2 回が 32/12%、3 回が 37/13%、4 回以上が 42/22%であった。多項ロジスティック解析の結果、出産回数と認知機能障害とに有意な関連を認めた。出産回数 2 回を基準とした軽度認知機能障害の調整オッズ比は、出産 0-1 回が 2.72 (95% CI, 1.38-5.38)、出産 4 回以上が 1.74 (95% CI, 1.07-2.81)、同様に、重度認知機能障害の多変量調整オッズ比は出産 0-1 回が 2.53 (95% CI, 1.03-6.24)、出産 4 回以上が 1.91 (95% CI, 0.99-3.66)であった (図)。このモデルに、無症候性脳血管疾患指標である、頸動脈プラークの有無、平均内膜中膜厚、ラクナ梗塞の有無、白質病変の有無の 4 つの変数を投入し追加調整した結果、出産回数 2 回を基準とした軽度認知機能障害の調整オッズ比は、出産 0-1 回が 2.72 (95% CI, 1.37-5.44)、出産 4 回以上が 1.73 (95%



図：出産回数と認知機能障害との関連とアテローム性動脈硬化の影響

表 1：出産以外の生殖因子と軽度認知機能障害との関連

	軽度認知機能障害 (MMSE : 27-24点)		
		オッズ比 (95% CI)	傾向のP値
初潮年齢	13歳以下	1.00 (reference)	0.920
	14歳	1.79 (0.96-3.32)	
	15歳	1.39 (0.75-2.57)	
	16歳以上	1.56 (0.86-2.81)	
閉経年齢	47歳以下	1.53 (0.92-2.54)	0.134
	48-49歳	1.20 (0.67-2.16)	
	50-51歳	1.21 (0.74-1.97)	
	52歳以上	1.00 (reference)	
初潮-閉経期間	32年以下	1.31 (0.76-2.26)	0.154
	33-35年	1.23 (0.73-2.09)	
	36-37年	1.17 (0.67-2.05)	
	38年以上	1.00 (reference)	
妊娠回数	0-2回	0.96 (0.58-1.59)	0.677
	3回	1.00 (reference)	
	4回	0.98 (0.58-1.65)	
	5回以上	1.07 (0.65-1.75)	

表 2：出産以外の生殖因子と重度認知機能障害との関連

	重度認知機能障害 (MMSE : 23点以下)		
		オッズ比 (95% CI)	傾向のP値
初潮年齢	13歳以下	1.00 (reference)	0.294
	14歳	1.49 (0.64-3.47)	
	15歳	0.89 (0.37-2.09)	
	16歳以上	1.20 (0.54-2.64)	
閉経年齢	47歳以下	1.65 (0.81-3.36)	0.713
	48-49歳	1.92 (0.89-4.18)	
	50-51歳	1.19 (0.58-2.45)	
	52歳以上	1.00 (reference)	
初潮-閉経期間	32年以下	0.89 (0.43-1.85)	0.941
	33-35年	1.21 (0.59-2.48)	
	36-37年	0.67 (0.28-1.59)	
	38年以上	1.00 (reference)	
妊娠回数	0-2回	1.09 (0.53-2.24)	0.657
	3回	1.00 (reference)	
	4回	1.01 (0.47-2.16)	
	5回以上	1.09 (0.54-2.21)	

CI, 1.05-2.84)、同様に、重度認知機能障害の多変量調整オッズ比は出産 0-1 回が 2.53 (95% CI, 1.00-6.39)、出産 4 回以上が 1.81 (95% CI, 0.92-3.56)であり、出産回数 0-1 回の重度認知機能障害のオッズ比が有意ではなくなったが点推定値に大きな変化はなかった (図)。また、4 つの無症候性脳血管疾患指標を別々に投入しても結果は同様であった (図)。出産回数と認知機能障害との関連の多変量調整多項ロジスティック回帰モデルを無症候性脳血管疾患指標によりサブグループ解析した結果、交互作用は有意ではなく、無症候性脳血管疾患の各指標の有無でオッズ比に大きな違いは認められなかった。その他の生殖因子である初潮・閉経年齢や初潮から閉経までの期間、妊娠回数に関して軽度認知機能障害 (表 1) および重度認知機能障害 (表 2) それぞれ関連は認められなかった。

D. 考察

認知症の有病率は今後も増加することが予想されている。認知症の 6~8 割を占めるのはアルツハイマー病であり、アルツハイマー病は女性に多い[2]。認知症の性差に関わる要因のうち、初潮・閉経、妊娠・出産といった生殖因子は女性に特有のものであり、生殖因子と認知症や認知機能障害との関連を明らかにすることは、認知症予防対策のために重要な課題である。

女性の認知機能障害または認知症に保護的な要因として性ホルモン、特にエストロゲンが直接的に、または、動脈硬化性疾患の抑制を介して間接的に、作用することが想定されている[3]。また、出産後の授乳期間中は内因性のエストロゲン分泌が閉経後のレベルまで低下することから、出産回数が生涯のエストロゲン曝露量に影響する可能性も指摘されている[4]。このことから、出産回数の違いが女性の生涯にわたるエストロゲン曝露量に影響し、これが、認知機

能障害や認知症リスクに関連する事が予想される。本研究では、出産回数 0-1 回および 4 回以上が 2 回と比較し有意に認知機能障害のオッズ比が高かった。また、無症候性脳血管疾患の指標で追加調整しても推定値に大きな変化を認めなかった。韓国の横断研究では、出産回数と白質病変が関連せず、出産回数と MMSE で測定した認知機能障害との関連を大脳皮質や海馬の萎縮が媒介している可能性が報告されている[5]。この結果は、無症候性脳血管疾患が出産回数と認知機能障害との関連に影響しなかった点で、本研究と一致するものと考えられる。加えて、本研究では、出産以外に生涯エストロゲン曝露量に影響する初潮・閉経年齢や初潮から閉経までの年数において認知機能障害との関連を認めなかった。以上から、本研究の結果は、出産回数と認知機能障害との関連が、動脈硬化の有無やエストロゲン曝露とは異なるメカニズムで生じている可能性を示唆している。

本研究では、出産回数 2 回が最も認知機能障害のオッズが低く、出産回数 0-1 回と 4 回以上でオッズが高いという、U 字型の関連を認めた。いくつかの先行研究でも出産回数と認知機能障害または認知症リスクに U 字型の関連が観察されたことが報告されている[6-8]。動脈硬化以外の出産回数と認知機能障害との関連に関する想定メカニズムとして以下のように先行研究で述べられている。出産回数の多さと認知機能障害リスクとの関連については、子供をもち育てることによる心理的ストレスや経済的負担が子供の数に応じて増加し、これが認知機能に負の影響を与えていると想定される[8-10]。また、多産と認知機能障害との

関連は、雇用や収入などの社会経済的状況が関連を交絡していたという報告もある[6]。対して、子供が少ない、もしくはいない女性では、高齢になるにつれて、孤独感や抑うつが高まり、また社会的サポートが欠如することが認知症リスクを高めるのではないかと述べられている[8-9]。

本研究の結果から、どのような要因が出産回数と認知機能障害との関連を媒介しているのかを明らかににはできないが、出産回数の違いによって将来の認知症リスクが異なる可能性があり、出産回数を認知症の予測因子として用いることができるかもしれない。

本研究の限界として、解析対象の 627 名は 2000 年時の大迫町の 50 歳以上の女性の 18% の人数であり[11]、結果の一般化可能性が低い可能性がある。また、本研究は認知機能障害をアウトカムとしたが、認知症の原因によって出産回数との関連が異なるとする報告があり[12-13]、今後、認知症のタイプ別の解析が必要である。

E. 結論

出産回数と認知機能障害とに、出産回数 0-1 回および 4 回以上で認知機能障害のオッズ比が高いという U 字型の関連が観察された。また、この関連は無症候性脳血管疾患指標で調整しても大きく変化しなかった。本研究の結果は、女性の生殖因子と認知症との関連を解明する一助となる。

参考文献

[1] 杉下守弘, 他 : MMSE-J (精神状態短時間検査-日本版) 原法の妥当性と信頼性. 認知神経科学 20 (2): 91-110, 2018.

[2] World Health Organization. WHO fact sheet on dementia. 2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia> (参照 2023-10-16) .

[3] Szoeki C, et al. Sex hormones, vascular factors and cognition. *Front Neuroendocrinol.* 2021; 62: 100927.

[4] Deems NP & Leuner B. Pregnancy, postpartum and parity: Resilience and vulnerability in brain health and disease. *Front Neuroendocrinol.* 2020; 57: 100820.

[5] Jung JH, et al. Multiparity, Brain Atrophy, and Cognitive Decline. *Front Aging Neurosci.* 2020; 12: 521801.

[6] Read SL & Grundy EMD. Fertility History and Cognition in Later Life. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2017; 72(6): 1021-1031.

[7] Jang H, et al. Differential effects of completed and incomplete pregnancies on the risk of Alzheimer disease. *Neurology.* 2018; 91(7): e643-651.

[8] Saenz JL, et al. Fertility History and Cognitive Function in Late Life: The Case of Mexico. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2021; 76(4): e140-152.

[9] Ning K, et al. Parity is associated with cognitive function and brain age in both females and males. *Sci Rep.* 2020; 10(1).

[10] Blanchflower DG & Clark AE. Children, Unhappiness and Family Finances: Evidence from One Million Europeans. National Bureau of Economic Research Working Paper. 2019; 25597. <https://www.nber.org/papers/w25597> (参

照 2023-10-16) .

[11] 総務省統計局：都道府県・市区町村別の主な結果. 平成 12 年国勢調査, 2000. <https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&tokai=00200521&tstat=000001049104&cycle=0&tclass1=000001049105&tclass2val=0> (参照 2023-10-16).

[12] Bae JB, et al. Parity and the risk of incident dementia: a COSMIC study. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2020; 29: e176.

[13] Bae JB, et al. Does parity matter in women's risk of dementia? A COSMIC collaboration cohort study. *BMC Med.* 2020; 18(1).

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

[1] 山崎貞一郎, 野村恭子, 佐藤倫広・他：出産回数と認知機能との関連におけるアテローム性動脈硬化の影響：大迫研究. 第 82 回日本公衆衛生学会総会（茨城県）. 2023.

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

3. その他

なし