

平成 29 年度日本フルハップ研究助成報告書

要介護認知症の予防のための食事・生活習慣要因に関する疫学研究

山岸 良匡

筑波大学医学医療系

共同研究者：村木 功（大阪がん循環器病予防センター）

崔 仁哲（大阪大学）

背景

認知症予防はわが国喫緊の課題であり、政府が 2014 年に策定した認知症施策推進総合戦略（新オレンジプラン）において、認知症の予防法などの研究開発やその成果の普及の推進が掲げられ、「高品質・高効率なコホートを全国に展開するための研究の推進」が国の方針として明確に打ち出された。「認知症になりたくない」という思いは全ての国民に共通する願いであり、認知症の一次予防に関する情報は国民、保健医療担当者の双方から切望されているにも関わらず、日本人でのエビデンスは極めて限られる。また、認知症の予防に資するエビデンスの基礎となるコホート研究も、国内外を問わず十分でない。

本研究では、秋田、茨城、大阪の地域住民を対象に、過去に収集された血液検体、食事調査、健診データ等と、公的資料である介護保険資料を突合することにより、認知症予防を目的とする疫学研究コホートを構築し、日本人における認知症の食事・生活習慣面からの危険因子・防御因子を明らかにすることを目的とする。本研究の強みとして、対象地域では 1980～2000 年代に 24 時間思い出し法や食事摂取頻度調査票による食事調査を実施していること、健診時に採取した血清が 1990 年代以降保存されていることから、食事摂取と血清バイオマーカーの両面からの分析を行い、そのメカニズムと具体的な予防法に迫ることができる点が挙げられる。

申請者は、先行研究課題において、秋田と茨城（追跡は 2005 年まで）の住民健診受診者を対象として、介護保険情報に基づき要介護認知症を登録するシステムを新たに確立し、コホート内症例対照研究の手法を用いて認知症の危険因子の研究を開始した。本研究では、市町村合併に伴って 2005 年に一時中断した茨城地域での追跡を遡

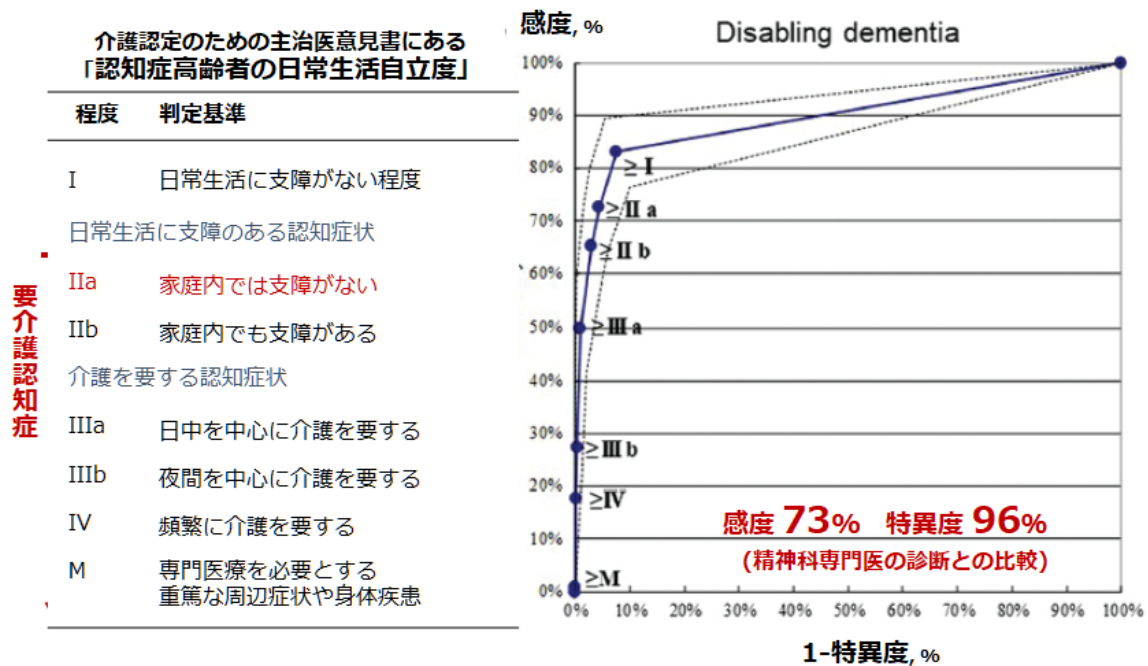
って再開し、秋田を含め追跡をさらに拡充するとともに、新たに大阪地域の対象者において先行研究課題で確立した認知症追跡を行い、15,000人規模での本格的な認知症疫学研究コホート研究を推進することとした。

方法

本研究では、介護保険の認定書類をもとに、認知症高齢者の日常生活自立度がIIa(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)以上と新規に判定された要介護高齢者を要介護認知症の発症例として、当該地域における1980～90年代の健診受診者をベースラインとするコホート内症例対照研究を行うこととした。この要介護認知症の診断基準は、われわれの先行研究で診断の妥当性が疫学的に確認されており、精神科医の診断に対し、感度73%、特異度96%であった¹。(図1)

秋田、茨城、大阪とも、1980～90年代にかけて約15,000人の凍結血清が保存されている。また、同一地域の約12,000人の対象者には、同時期に24時間思い出し法による食事調査、2000年代初頭に食事摂取頻度調査票による食事調査を実施している。認知症の追跡体制は、研究開始時点では、秋田では1999～2015年、茨城については1999～2005年の認知症の発症が介護保険の認定書類に基づき診断登録されていたが、茨城では市町村合併に伴い2005年以降の認知症追跡が中断されており、また大阪での追跡は未実施となっていた。本年度には、秋田において2017年までの追跡を行い、茨城においては2009年以降の追跡を再開し2015年までの登録を完了した。さらに、大阪で新たに追跡を行い、2006年から2016年までの登録を完了した。これらに基づいて、基本分

図1 要介護認知症の判定方法



析用のデータセットの方針を決定し、約18,000人のソースコホートからなるnested case-control研究用のデータセットを作成した。

さらに上記のデータセットに基づいて、24 時間思い出し法や食事摂取頻度調査票による栄養疫学データのある者、あるいは過去の血清が保存されている者のみを対象として、食事・血清データのある nested case-control 研究用のデータセットを作成する作業を進行中である。対照は基本データセットと同様に、1 症例につき 2 対照を、地域、性、年齢（±1 歳まで、又は完全一致）、健診受診年を一致させた上で、罹患密度法によりランダムに選定する。その際、調査項目によりデータのある対象者が異なるため、項目ごとにデータのある者だけで症例・対照を選出し、データを最大限に活かし効率的な分析ができるようにデータセットを作成することとした。

結果

秋田、茨城、大阪の3地域において、1983年から2004年度の健診受診者は重複受診者を除き18,809人であり、追跡期間中に2,233例の要介護認知症の発症を同定した。このうち、健診受診から5年以内の症例、健診受診時年齢が85歳以上の症例、発症時年齢が90歳以上の症例、対応する対照のない症例を除き、1,675症例と、それに対応する3,350対照のあわせて5,025症例対照からなる基本データセットを完成した（このうち、症例と対照の年齢が完全に一致するものは1,491症例2,982対照の合計4,473症例対照）からなる基本データセットを完成した。その際、複数回健診受診をしている場合は、健診受診の古いものを優先して選定し、因果の逆転を防ぐため、健診受診から5年以内の発症例は除外した。一方、この方法では平均追跡年数が25.3年と長くなり、その間の生活習慣の変化が大きい場合に真の関連を検出できない可能性がある。それに対応するため、症例の発症から5年以上前の健診受診で、健診受診の新しいものを優先したデータセット（平均追跡年数14.7年）も作成し、感度分析を行うことを可能とするデータデザインとした。

症例及び対照集団の平均年齢はいずれも58.7歳、男性の占める割合はいずれも36.6%であった。基本的なリスクファクターとしては、喫煙、収縮期血圧、糖尿病がいずれも要介護認知症の発症と有意な関連があり、過去の申請者らの検討と一致していた。

また、上記のデータセットが整備されるまでは、従来のデータセットを用いた分析を行った。従来のデータセットでは、これまでに、血清高感度CRPと脳卒中既往を伴う要介護認知症との関連²、血清コエンザイムQ10濃度と要介護認知症との関連³、

血清 α リノレン酸と要介護認知症との関連⁴、高血圧・動脈硬化性眼底変化と脳卒中既往を伴う要介護認知症⁵について、論文として報告した。さらに本年度は、(1)和菓子の摂取と要介護認知症リスク低下との関連⁶、(2)やせ ($\text{body mass index} < 21 \text{ kg/m}^2$) と要介護認知症リスク上昇との関連⁷、(3)一日の食事品目数と要介護認知症リスクとの負の関連が示され⁸、若手研究者らが学会発表を行った。その抄録を以下に示す。このほかに、ダイナミックコホート分析の特徴を活かし、複数の曝露ポイントを用いた分析手法を統計学者等と開発した。現在、その適用性の検証を進めている。

(1) 和菓子の摂取と要介護認知症リスク⁶

【背景】糖尿病が認知症リスクの上昇と関連するとの報告がある一方、菓子類のうちチョコレートが認知症リスクの低下に関連するとする研究が北欧で報告されている。日本人の場合、菓子類の摂取がソーシャルキャピタル等の社会経済心理状況を反映する可能性もあるが、菓子類と認知症発症との関連についてのエビデンスは総じて乏しい。

【方法】1981～1994年までのCIRCS秋田、茨城地域の健診受診者のうち、24時間思い出し法による栄養調査を行った5,737名を対象とした。1999～2014年までの間に介護保険認定を受けた要介護認知症の症例を症例群、その時点で認知症を発症していない生存者を対照群として、各症例について性別、年齢、健診受診年、地域をマッチさせ無作為に2例の対照を選び出し、症例245人、対照490人の合計735人を同定した。菓子類摂取量の4分位別に要介護認知症発症の条件付オッズ比を、条件付多重ロジスティックモデルを用いて算出した。

【結果】菓子類摂取量の第1四分位に対する第2～4四分位の要介護認知症発症の条件付きオッズ比(95%信頼区間)は、それぞれ、0.85(0.56-1.29)、0.65(0.41-1.02)、0.53(0.32-0.87)(傾向性P=0.008)であった。エネルギー摂取量、糖尿病、収縮期血圧、喫煙状況、食品数、職業、コーヒー・紅茶・緑茶の摂取量で調整した場合の条件付きオッズ比は、それぞれ0.88(0.57-1.38)、0.68(0.42-1.10)、0.56(0.33-0.96)(傾向性P=0.02)であった。

【結論】24時間思い出し法による食事調査結果を用いて、地域住民を対象とした追跡調査により、菓子類摂取量と認知症発症の間に負の関連を認めた。観察研究の結果であるため菓子類の摂取が認知症発症リスクを低下させるとは結論できない。菓子類の摂取が近所づきあい等の影響である可能性もある。

(第53回日本循環器病予防学会学術集会, 京都, 2017. 6.において口頭発表)

(2) やせと要介護認知症リスク⁷

【背景】Body Mass Index(BMI)と認知症発症との関連について、これまでの疫学研究では、負の関連やU字型の関連など一致しておらず、年齢により異なる可能性も指摘されている。

【方法】1983年～1994年のCIRCS秋田、茨城地区の健診受診者10,394名のうち、1999年から2014年までの間に介護保険認定を受けた要介護認知症の症例判定Ⅱa以上を症例群、その時点で要介護認知症を認めない生存者を対照群として、各症例について性別、年齢、健診受診年、地域をマッチさせて無作為に2例の対照を選び出し、症例605人、対照1,210人の合計1,815人を解析対象とした。BMIにより5群(<21, 21

～<23, 23～<25, 25～<27, ≥ 27 kg/m²)に分け、各群の要介護認知症発症のオッズ比を、条件付多重ロジスティックモデルにより算出した。

【結果】BMI23以上25未満に対する要介護認知症のオッズ比(95%信頼区間)は、<21で1.55(1.15-2.09)、21～<23で1.18(0.88-1.59)、25～<27で1.13(0.82-1.56)、 ≥ 27 で1.15(0.84-1.59)であった。さらに糖尿病、収縮期血圧、高血圧治療、血清総コレステロール値、喫煙、飲酒で調整した場合、それぞれ1.78(1.19-2.65)、0.98(0.65-1.48)、1.12(0.75-1.68)、1.19(0.79-1.78)であった。この関連は脳卒中既往のない群に限っても同様であった。年代別には、65歳を超える群では全年齢と同様、<21の群でのみ有意なオッズ比の上昇が見られた(オッズ比=1.68[1.11-2.53])。一方で、65歳以下の群ではそれぞれ、1.68(1.03-2.74)、1.26(0.80-1.96)、1.01(0.61-1.67)、1.63(1.00-2.65)とU字型の関連が見られた。

【結論】地域住民を対象とした追跡調査により、BMIが21未満の低体重の群において認知症発症リスクの上昇を認めた。ベースライン時65歳以下の群では低体重、過体重ともに認知症発症リスクが高かった。

(第53回日本循環器病予防学会学術集会, 京都, 2017. 6.においてYIA演題として口頭発表)

(3) 一日の食事品目数と要介護認知症リスク⁸

【背景】これまで、1日に多くの食品を摂取することが推奨されてきたが、その科学的根拠は乏しい。本研究では、1日当たりの摂取食品数と要介護認知症の発症の関連を明らかにすることを目的とした。

【方法】1983年から2000年までの間に、24時間思い出し法による栄養調査を受けた40-74歳の4,205名を対象とし、コホート内症例対照研究を行った。その中で、1999-2014年の間に要介護認知症を発症した245名を症例群、発症者それぞれに年齢、性別、地域、ベースライン調査年を一致させた2名を対照として抽出し、合計490名を対照群とした。1日当たりの摂取食品数と要介護認知症の発症との関連について、摂取食品数を12-27、28-33、34-39、40以上の四分位に分け、12-27を基準とした各群の要介護認知症の職業、総エネルギー摂取量、喫煙歴で調整した多変量調整オッズ比および95%信頼区間を多重ロジスティックモデルにより算出した。

【結果】追跡中央期間は16.2年であった。摂取食品数の四分位とそれぞれの中央値は、12-27(24)、28-33(30)、34-39(36)、40以上(44)であった。第1四分位を基準とした、要介護認知症の多変量調整オッズ比(95%信頼区間)は、第2四分位で0.66(0.42-1.03)、第3四分位で0.72(0.46-1.14)、第4四分位で0.61(0.36-1.04)であった。1食品増加毎の要介護認知症の多変量調整オッズ比は0.97(95%信頼区間0.95-0.99)であった。

【結論】1日当たりの摂取食品数は要介護認知症の発症と負の相関を示した。

(The 21st International Epidemiological Association (IEA) World Congress of Epidemiology (WCE2017), Saitama, Japan, 2017. 8.においてポスター発表)

結論

当初計画通り、18,000人規模のコホート集団から5,000症例対照を超えるサンプルサイズのnested case-control研究用基本データセットを整備することができた。食

事データ用の分析データセットは現在整備中であり、血液検体の抽出作業も実施中である。これに基づいて、本格的な食事並びに血清バイオマーカーと要介護認知症発症との関連分析を行うことが可能になる。地域における追跡は今後も継続し、さらにデータセットの整備を続ける。これらの知見をまとめることにより、栄養面からの認知症の予防のための具体的方策を明らかにし、中小企業の経営者・従業員など一般の生活者の健康増進に資するエビデンスの確立につなげていきたい。

文献

1. Noda H, Yamagishi K, Ikeda A, Asada T, Iso H. Identification of dementia using standard clinical assessments by primary care physicians in Japan. *Geriatr Gerontol Int* in press.
2. Chei CL, Yamagishi K, Ikeda A, Noda H, Maruyama M, Cui R, Imano H, Kiyama M, Kitamura A, Asada T, Iso H; for the CIRCS Investigators. C-reactive protein levels and risk of disabling dementia with and without stroke in Japanese: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Atherosclerosis* 2014; 236:438-443.
3. Yamagishi K, Ikeda A, Moriyama Y, Chei CL, Noda H, Umesawa M, Cui R, Nagao M, Kitamura A, Yamamoto Y, Asada T, Iso H; for the CIRCS Investigators. Serum coenzyme Q10 and risk of disabling dementia: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Atherosclerosis* 2014;237:400-403.
4. Yamagishi K, Ikeda A, Chei CL, Noda H, Umesawa M, Cui R, Muraki I, Ohira T, Imano H, Sankai T, Okada T, Tanigawa T, Kitamura A, Kiyama M, Iso H; for the CIRCS

- Investigators. Serum α -linolenic and other ω -3 fatty acids, and risk of disabling dementia: community-based nested case control study. *Clin Nutr* 2017; 36:793-797.
5. Jinnouchi H, Kitamura A, Yamagishi K, Kiyama M, Imano H, Okada T, Cui R, Umesawa M, Muraki I, Hayama-Terada M, Kawasaki R, Sankai T, Ohira T, Iso H; for the CIRCSC Investigators. Retinal vascular changes and prospective risk of disabling dementia: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCSC). *J Atheroscler Thromb* 2017; 48:253-258.
 6. 板垣考洋, 山岸良匡, 丸山広達, 池田愛, 梅澤光政, 崔仁哲, 羽山実奈, 村木功, 今野弘規, 山海知子, 岡田武夫, 北村明彦, 木山昌彦, 磯博康. 菓子類摂取量と要介護認知症の発症との関連:The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCSC). 第 53 回日本循環器病予防学会学術集会, 京都, 2017. 6.
 7. 木村仁美, 山岸良匡, 池田愛, 梅澤光政, 崔仁哲, 羽山実奈, 村木功, 今野弘規, 山海知子, 岡田武夫, 北村明彦, 木山昌彦, 磯博康. 中年期、老年期 Body mass index と要介護認知症の発症との関連:The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCSC). 第 53 回日本循環器病予防学会学術集会, 京都, 2017. 6.
 8. Maezawa Y, Yamagishi K, Maruyama K, Ikeda A, Noda H, Cui R, Muraki I, Okada T, Tanigawa T, Kitamura A, Iso H. The variety of dietary intake and risk of disabling dementia in Japanese: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCSC). The 21st International Epidemiological Association (IEA) World Congress of Epidemiology (WCE2017), Saitama, Japan, 2017. 8.