

平成 30 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：清水 悠路（大阪がん循環器病予防センター）

村木 功（大阪大学大学院医学系研究科）

## 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

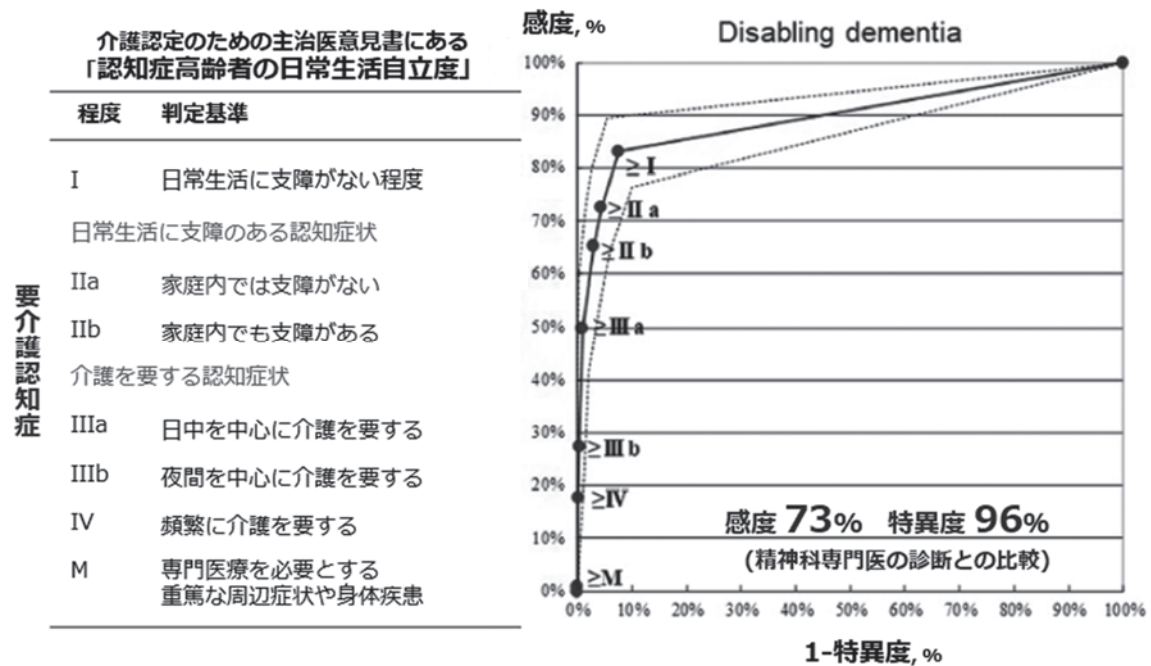
を遡って再開し、秋田を含め追跡をさらに拡充するとともに、新たに大阪地域の対象者において先行研究課題で確立した認知症追跡を行い、18,000人規模での本格的な認知症のコホート研究を推進することとした。

## 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いる<sup>1</sup>（精神科医の診断に対し、感度73%、特異度96%）（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2018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2016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

図1 要介護認知症の判定方法



に基づいて、基本分析用のデータセットの方針を決定し、約17000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行った。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した。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した。その結果、栄養デ

ータについては 527 症例及び 1054 対照、血清データについては 515 症例及び 1030 対照が選出された。これに基づき、血清検体の選出を行った。

栄養データを用いた分析として、ビタミン B 群(ビタミン B<sub>1</sub>、ビタミン B<sub>2</sub>、ナイアシン、ビタミン B<sub>6</sub>、ビタミン B<sub>12</sub>、葉酸、パントテン酸、ビオチン)、ビタミン E 群(アルファ、ベータ、ガンマ及びデルタトコフェロール)摂取と要介護認知症との関連について、分析を開始した。また、血清データについては、まずパイロット的に 33 症例 66 対照について、血清中のビタミン B<sub>12</sub>、葉酸及びホモシステインの測定を行った。このうち葉酸についてはさらに追加測定を行い、125 症例 250 対照の測定を行った。そのほか、従来の健診項目を用いた分析として、降圧薬服薬別の血圧区分や、閉経年齢と要介護認知症との関連を分析した。

## **結果**

昨年度までに、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（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

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58.9歳、男性の占める割合はいずれも36.5%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。

今年度整備した栄養データを用いた分析として、(a)ビタミンB群のうちビタミンB<sub>12</sub>及び葉酸の摂取と認知症リスクとの負の関連<sup>2</sup>を、また(b)ビタミンE群全般の摂取と認知症リスクとの負の関連<sup>3</sup>が示された。血清を用いた分析については、まずパイロット的にビタミンB<sub>12</sub>、葉酸、ホモシステインを測定し、分析を行った結果、(c)葉酸については要介護認知症発症と負の関連を示す可能性が見出された。

さらに、昨年度に整備した健診データを用いた分析として、(d)血圧区分と認知症発症との正の関連が降圧薬服薬による影響を受けないこと<sup>4</sup>や、(e)閉経年齢と要介護認知症との負の関連<sup>5</sup>を見出した。昨年度に報告した、和菓子の摂取と要介護認知症リスク低下との関連<sup>6</sup>、やせ（body mass index<21kg/m<sup>2</sup>）と要介護認知症リスク上昇との関連<sup>7</sup>、一日の食食品目数と要介護認知症リスクとの負の関連<sup>8</sup>に加えて、若手研究者らが学会発表を行い、論文作成に取りかかっている。

本年度行った学会発表の抄録を以下に示す。

#### (1) ビタミンB群の摂取と要介護認知症リスク<sup>2</sup>

##### 【目的】

ビタミン B 群は糖代謝に関係し、ビタミン B 群の欠乏は神経障害を引き起こす。しかし、ビタミン B 群と認知症発症との関連についての知見は少ない。そこで、食事の中のビタミン B 群と要介護認知症発症との関連を明らかにすることを目的とした。

#### 【方法】

CIRCS の茨城・秋田地区において、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 40～74 歳のうち、1999 年 9 月から 2016 年 11 月までに要介護認定を受け、認知症高齢者の日常生活度が II a 以上と新規に判定された 509 名を症例群とした。発症者それぞれに地域、性、健診受診時年齢、健診受診年を 1 対 2 でマッチさせた 1018 名を対照群とした。ビタミン B<sub>1</sub>、ビタミン B<sub>2</sub>、ナイアシン、ビタミン B<sub>6</sub>、ビタミン B<sub>12</sub>、葉酸、パントテン酸、ビオチンの第 1 四分位に対する他の四分位の要介護認知症のオッズ比 (95%信頼区間) を、年齢、Body Mass Index、血清コレステロール値、収縮期血圧値、高血圧治療、糖尿病、脳卒中既往、喫煙、飲酒、エネルギーを調整した条件付き多重ロジスティックモデルにより算出した。

#### 【結果】

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%CI) は、ビタミン B<sub>2</sub> の第 2 四分位で 0.73(0.54-1.00)、第 3 四分位 0.72(0.53-0.99)、第 4 四分位で 0.60(0.42-0.86)(傾向性 p=0.007)、ビタミン B<sub>6</sub> ではそれぞれ、0.70(0.52-0.95)、0.59(0.43-0.82)、0.77(0.57-1.05)(傾向性 p=0.06)であった。ビタミン B<sub>12</sub>、葉酸、パントテン酸、ビオチンについても同様の負の傾向が見られたが、有意ではなかった。ビタミン B<sub>1</sub>、ナイアシンについては関連が見られなかった。

## 【結論】

日本人において、ビタミン B<sub>2</sub>、ビタミン B<sub>6</sub> の摂取は、要介護認知症発症リスクと負の関連を示した。これらの栄養素を多く含む魚、肉(レバーを含む)、卵などの摂取は、認知症予防に有効である可能性が示された。

(第 77 回日本公衆衛生学会総会，郡山，2018. 10. においてポスター発表)

## (2) 降圧薬服薬状況別に見た血圧区分と要介護認知症リスク<sup>4</sup>

### 【目的】

中年期からの高血圧が認知症のリスク上昇との関連は報告されているが、服薬状況を考慮した高血圧とその後の認知症発症との関連についての知見は少ない。そこで、服薬状況で層別し、血圧区分と要介護認知症発症との関連を分析した。

### 【方法】

CIRCS の茨城・大阪・秋田地区において、1988 年から 2000 年までの循環器健診時に血圧測定を行った 40 歳以上の男女のうち、1999 年 9 月から 2016 年 12 月までに要介護認定を受け、認知症高齢者の日常生活自立度が II a 以上と新規に判定された 1102 名を症例群とした。発症者それぞれに地域、性、健診受診時年齢、健診受診年を 1 対 2 でマッチさせた 2204 名を対照群とした。収縮期血圧(mmHg)については、収縮期血圧 130 未満に対して、収縮期血圧 130 以上 140 未満、収縮期血圧 140 以上 160 未満、収縮期血圧 160 以上を服薬の有無で 8 群に分け、拡張期血圧(mmHg)については拡張期血圧 80 未満に対して拡張期血圧 80 以上 90 未満、拡張期血圧 90 以上 100 未満、拡張期血圧 100 以上を服薬の有無で 8 群に分けた。そして、要介護認



知症発症のオッズ比(95%信頼区間)を、body mass index、血清コレステロール値、糖尿病、喫煙、飲酒を調整した条件付き多重ロジスティックモデルにより算出した。

#### 【結果】

収縮期血圧 130 未満・服薬なし群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、収縮期血圧 160 以上・服薬なし群で 1.70(1.15-2.51)、収縮期血圧 160 以上・服薬あり群で 1.84(1.26-2.69)で、服薬の有無に関わらず、収縮期血圧が高いほど要介護認知症発症リスクが上昇した。同様に、拡張期血圧 80 未満・服薬なし群を基準とした要介護認知症の多変量オッズ比(95%CI)は、拡張期血圧 100 以上・服薬なし群で 1.95(1.09-3.48)、拡張期血圧 100 以上・服薬あり群で 1.90(1.07-3.40)であった。

【結論】服薬の有無に関わらず、高血圧と要介護認知症のリスク上昇との関連が示された。

(第 29 回日本疫学会学術総会, 東京, 2019.01. において口頭発表)

### (3) 閉経年齢と要介護認知症リスク<sup>5</sup>

#### 【背景】

生涯のエストロゲン曝露は認知機能低下を抑制し、認知症の発症を遅らせることが示唆されている。すなわち、閉経年齢が早いことが認知症リスクと関連する可能性があるが、日本人での知見はない。

#### 【目的】

地域住民において閉経年齢と要介護認知症の発症との関連を明らかにする。

#### 【方法】

CIRCS の秋田・茨城・大阪地区において、1988年から2000年の循環器健診を受診した50歳以上の女性のうち、1999年から2016年12月までに要介護認定を受け、認知症高齢者の日常生活自立度がⅡa以上と新規に診断された770名を症例群、発症者それぞれに地域、性、健診受診時年齢、健診受診年を1対2にマッチさせた1540名を対照群とした。閉経年齢を20歳から40歳未満、40歳から45歳未満、45歳から50歳未満、50歳以上に分類し、閉経年齢区分ごとの要介護認知症のオッズ比（95%信頼区間）を、body mass index、喫煙、収縮期血圧、降圧治療薬の内服、血清コレステロール値、高コレステロール薬の内服、糖尿病の有無を調整した条件付き多重ロジスティックモデルにより算出した。

#### 【結果】

閉経年齢50歳以上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、20歳から40歳未満で1.32 (0.87-2.00)、40歳から45歳未満で1.30 (0.96-1.76)、45歳から50歳未満で1.22 (1.00-1.48) (傾向性  $p=0.04$ )であった。

【結論】日本人において、閉経年齢は要介護認知症の発症リスクと負の関連を示した。

(第29回日本疫学会学術総会, 東京, 2019.01. においてポスター発表)

## 結論

当初計画通り、18000 人規模のコホート集団から 5000 症例対照を超えるサンプルサイズでの 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。さらに、栄養・血清データ用の分析データセットが完成し、これに基づいて、ビタミン B 群、ビタミン E 群など食事要因と認知症発症との関連についての分析を行い、また血清バイオマーカーの測定を開始した。すでにいくつかのテーマについて学会発表や論文化を進めている。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とともに、血清バイオマーカーの測定を進める。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* 2018; 18:738-744.
2. 臼杵里恵, 山岸良匡, 丸山広達, 池田愛, 梅澤光政, 崔仁哲, 久保田康彦, 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. ビタミン B 群の摂取と要介護認知症発症に関するコホート内症例対照研究: CIRCS 研究. 第 77 回日本公衆衛生学会総会, 郡山, 2018. 10.
3. 青木鐘子, 山岸良匡, 丸山広達, 池田愛, 梅澤光政, 崔仁哲, 久保田康彦, 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. ビタミン E 群の摂取と要介護認知症リスク:CIRCS 研究. 第 55 回日本循環器病予防学会総会, 久留米, 2019. 5. (演題採択)
4. 萩原千尋, 山岸良匡, 池田愛, 梅澤光政, 村木功, 久保田康彦, 羽山実奈, 清水悠路, 崔仁哲, 今野弘規, 山海知子, 岡田武夫, 北村明彦, 木山昌彦, 磯博康. 高血圧と要介護認知症に関するコホート内症例対照研究 : CIRCS 研究. 第 29 回日本疫学会学術総会, 東京, 2019.01.
  5. 明石紗季, 山海知子, 山岸良匡, 池田愛, 梅澤光政, 村木功, 久保田康彦, 羽山実奈, 清水悠路, 崔仁哲, 今野弘規, 岡田武夫, 北村明彦, 木山昌彦, 磯博康. 閉経年齢と要介護認知症に関するコホート内症例対照研究 : CIRCS 研究. 第 29 回日本疫学会学術総会, 東京, 2019.01.
  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 (CIRCS). 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 (CIRCS). 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 (CIRCS). The 21st

International Epidemiological Association (IEA) World Congress of Epidemiology  
(WCE2017), Saitama, Japan, 2017. 8.