

令和元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（大阪大学 大学院医学系研究科）

清水 悠路（大阪がん循環器病予防センター）

背景

高齢化の進展に伴い認知症の人の数は、今後も増加が見込まれ、2025年には700万人を超えるとの推計がなされており、認知症の予防の取組は、わが国の喫緊の課題である。しかしながら、認知症は未だ根本的な治療薬や予防法は十分には確立されていない。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)の7つ柱の1つとして、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、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、国内外を問わず不足しており、日本人でのエビデンスは極めて限られている。

本研究では、秋田、茨城、大阪の3地域の地域一般住民を1960年代から追跡しているコホート研究であるCirculatory Risk in Communities Study(CIRCS)のうち、過去に収集された血液検体、24時間思い出し法による食事調査、健診データ等と、公的資料である介護保険資料を突合したデータベースを整備することにより、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した。これにより、認知症の予防に関して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期待できる。

方法

われわれは、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、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方法による認知症追跡を行い、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。

本研究では、要介護認知症の発症について、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定義し、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った。この要介護認知症の診断基準は、われわれの先行研究において、精神科専門医の診断との比較をすることにより、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%)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

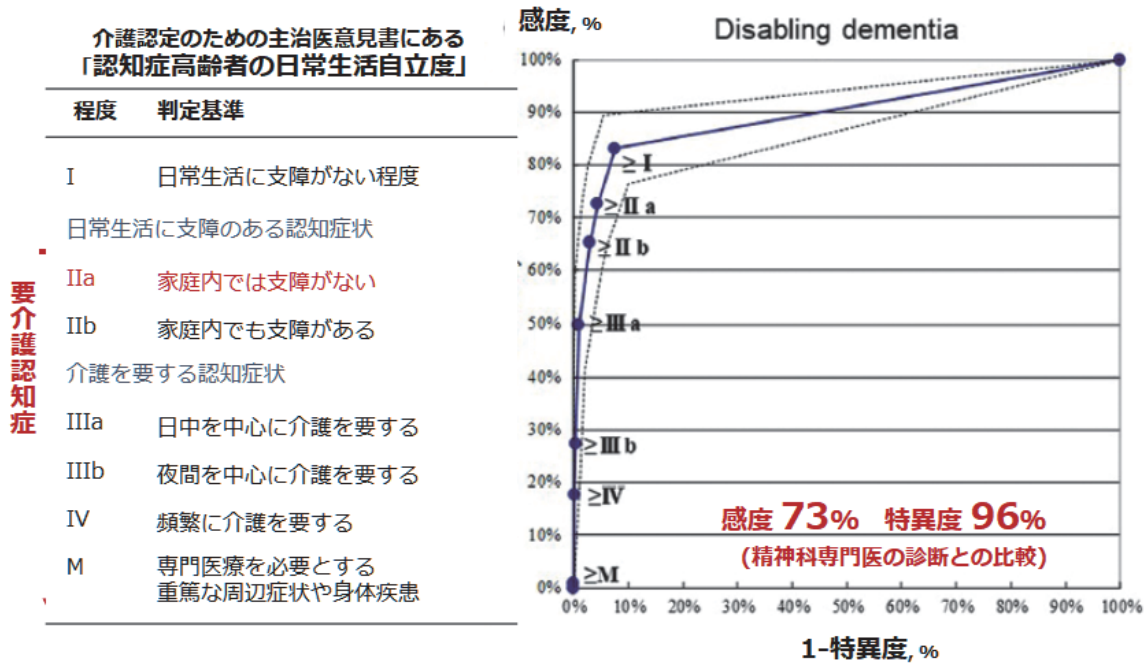
は未実施となっていた。本研究において、秋田において2019年までの追跡を行い、茨城においては2009年以降の追跡を再開し2019年までの登録を完了した。さらに、大阪で新たに追跡を行い、2006年から2016年までの登録を完了した。

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、健診データについては1,863症例及び3,726対照、栄養データについては724症例及び1,448対照、血清データについては515症例及び1,030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。

本年度は、血清を用いた分析を中心にを行い、昨年度パイロット的に測定した血清中のビタミンB₁₂、ホモシステイン(33症例66対照)及び葉酸(125症例250対照)のうち、葉酸についてさらに386症例772対照の追加測定を行い、合計511症例1,022対照について、血清葉酸と要介護認知症発症との関連を検討した。また、2018年までに整備した栄養データや健診データを用いた分析を昨年度に引き続き行った。

図1 要介護認知症の判定方法



結果

血清を用いた分析として、昨年度パイロット的に測定したビタミン B12、葉酸、ホモシステインのうち、葉酸について追加測定を行い、要介護認知症との関連を分析した。その結果、血清葉酸濃度の五分位ごとの要介護認知症発症オッズ比(95%信頼区間)は、濃度が低い順に 1.0、0.62(0.43-0.88)、0.71(0.49-1.00)、0.63(0.43-0.91)、0.51(0.34-0.76)であり、血清葉酸濃度の低いことが認知症リスクと関連することが示された(下記抄録1)²。

また、栄養データを用いた分析として、豆類の摂取と認知症リスクとの負の関連(下記抄録2)³があること、また、健診データを用いた分析として、心房細動が認知症リスクと関連すること(下記抄録3)⁴を明らかにした。

上記の結果に加え、昨年度までに報告した、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⁵や、閉経年齢と要介護認知症との負の関連⁶、和菓子の摂取と要介護認知症リスク低下との関連⁷、やせ (body mass index<21kg/m²)と要介護認知症リスク上昇との関連⁸、一日の食事品目数と要介護認知症リスクとの負の関連⁹、ビタミン B 群摂取量(リボフラビン、ビタミン B6、ビタミン B12、葉酸)の摂取と認知症リスクとの負の関連¹⁰について追加の分析等を進め、若手研究者らが論文を執筆、投稿中である。また、昨年度報告を行ったビタミン E 群摂取量(アルファ、ベータ、ガンマ及びデルタトコフェロール)の摂取と認知症リスクとの負の関連¹¹については、本年度学会発表を行い(下記抄録4)、同様に論文化を進めている。

本年度行った学会発表の抄録を以下に示す。

(1) Serum folate and risk of disabling dementia: Community-based nested case-control study²

【Background】 Folate regulates homocysteine metabolism and high blood homocysteine level has been associated with risk of dementia. Accordingly, serum folate is hypothesized to decrease the risk of dementia but epidemiological evidence, especially for Japanese, is scant. The aim of this study was to examine associations between serum folate and risk of disabling dementia within a Japanese cohort over 20 years of follow-up.

【Methods】 We performed an intracohort case-control study nested in a community-based cohort, the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS), involving 13934 Japanese individuals aged 40-84 years at the baseline period of 1984-2005. Serum folate was measured in 511 cases of incident disabling dementia, and in 1022 controls whose age (± 1 years), sex, area, and baseline year were matched with the cases. The diagnosis of disabling dementia was performed by attending physicians under the National Long-Term Care Insurance System in Japan. Conditional odds ratios of disabling dementia according to quintiles of serum folate were calculated using conditional logistic regression models.

【Results】 Serum folate was inversely associated with risk of disabling dementia. The multivariate odds ratios (95% confidence intervals) were 0.62(0.43-0.88), 0.71(0.49-1.00), 0.63(0.43-0.91), and 0.51(0.34-0.76) for persons with the second, third, fourth, and highest quintiles of serum folate, respectively, compared with the lowest quintiles (P for trend = 0.19).

【Conclusions】 Low serum folate level was associated with increased risk of disabling dementia among Japanese.

(22th IEA World Congress of Epidemiology, Melbourne, 2020.9. に演題登録)

(2) 豆類の摂取と要介護認知症リスク:CIRCS 研究³

【目的】豆類は、植物性たんぱく質、食物繊維、ミネラルやビタミン類を豊富に含んでおり、イソフラボンなどの栄養機能性成分を含んでいる。しかしながら、豆類と認知症発症との関連についての知見は少ない。そこで、豆類の摂取量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・大阪地区において、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Ⅱa 以上と新規に判定された 506 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 でマッチさせた 1,012 名を対照群とした。豆類摂取量の第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、降圧剤服薬、糖尿病、脳卒中既往、喫煙、飲酒、エネルギー・魚介類摂取量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】豆類摂取量の第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、第2四分位で 0.71(0.51 - 0.97)、第3四分位 0.85(0.63 - 1.14)、第4四分位で 0.70(0.51 - 0.96)と、負の関連を認めた(傾向性 $p=0.049$)。

【結論】日本人において、豆類の摂取は、要介護認知症の発症と負の関連を示した。

(第 55 回日本循環器病予防学会学術集会, 久留米, 2019.5. において口演発表)

(3)心房細動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⁴

【目的】高齢化に伴い心房細動の有病率の上昇が懸念されており、心房細動が認知症のリスク上昇と関連することが海外で報告されているが、日本人での知見は少ない。そこで、日本人地域住民において心房細動と要介護認知症の発症との関連を明らかにすることを目的とした。

【方法】CIRCS 研究の茨城・大阪・秋田地区において、1988 年から 2000 年までの循環器健診(ベースライン)時に心電図検査を実施した 40 歳以上の男女のうち、ベースラインから 5 年以上経過し、かつ 1999 年 10 月から 2017 年 3 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 以上と新規に判定された 1,016 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 2,032 名を対照群とした。ベースライン時の心電図における心房細動の有無別に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、収縮期血圧値、降圧薬内服、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】心房細動のない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、心房細動がある群で 2.42(1.32-4.43)であった。認知症発症以前の脳卒中発症をさらに調整したところ、オッズ比は 1.78(0.94-3.38)となった。

【結論】心房細動は要介護認知症の発症と関連し、その関連は脳卒中発生が一部介在している可能性がある。

(第 55 回日本循環器病予防学会学術集会, 久留米, 2019.5. において口演発表)

(4) ビタミン E 群の摂取と要介護認知症リスク: CIRCS 研究¹¹

【目的】 ビタミン E をはじめとする多くの細胞内還元物質は、活性酸素を還元できることが *in vitro* 実験で報告されている。また活性酸素による核酸の酸化が神経変性を引き起こし、認知症発症に寄与する可能性が指摘されている。しかし、食事から摂取した抗酸化物質の認知症発症に関するエビデンスは乏しい。本研究では、食事から摂取したビタミン E 群と要介護認知症発症の関連を分析することとした。

【方法】 CIRCS の茨城、秋田、大阪地区において、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 35~77 歳の男女 5,750 人をコホート集団とし、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 503 名を症例群、そしてそれぞれに地域、性、健診受診時年齢、健診受診年を 1 対 2 でマッチさせた 1,006 名を対照群とするコホート内症例対照研究を行った。 α -トコフェロール、 β -トコフェロール、 γ -トコフェロール、 δ -トコフェロール、全ビタミン E 群の第 1 四分位に対する他の四分位の要介護認定のオッズ比 (95%信頼区間) を、年齢、Body Mass Index、喫煙、収縮期血圧値、降圧薬治療、血清総コレステロール、糖尿病、脳卒中既往、飲酒、摂取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第 4 四分位の要介護認知症の多変量調整オッズ比 (95%信頼区間) は、全ビタミン E 群で 0.72(0.51-1.00)、傾向性 $p=0.06$ 、 α -トコフェロールで 0.78(0.56-1.09)、 $p=0.13$ 、 β -トコフェロールで 0.91(0.66-1.26)、 $p=0.65$ 、 γ -トコフェロールで 0.76(0.55-1.06)、 $p=0.11$ 、 δ -トコフェロールで 0.76(0.55-1.05)、 $p=0.05$ であった。

【結論】ビタミン E 群、特に δ -トコフェロールの摂取は要介護認知症リスクと負の関連傾向を示した。よって、食事からのビタミン E 群の摂取が要介護認知症予防に有用である可能性がある。

(第 55 回日本循環器病予防学会学術集会, 久留米, 2019.5. において口演発表)

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。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、本年度は、豆類摂取量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では、血清葉酸と要介護認知症との間に負の関連を見出した。さらに、この 3 年間で 10 件のテーマについて若手研究者を中心に分析を行い、学会発表や論文化を進めている。本研究で明らかとなった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予防のための具体的方策を明らかにし、その対策を広く分かりやすく情報提供を行うことにより、中小企業の経営者・従業員などの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. Kishida R, Yamagishi K, Maruyama K, Ikeda A, Kubota Y, Hayama-Terada M, Muraki

- I, Shimizu Y, Umesawa M, Cui R, Imano H, Sankai T, Okada T, Kitamura A, Kiyama M, Iso H. Serum folate and risk of disabling dementia: Community-based nested case-control study. The 22nd International Epidemiological Association (IEA) World Congress of Epidemiology (WCE2020), Melbourne, Australia, 2020. 9. (演題登録中)
3. 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. 豆類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 55 回日本循環器病予防学会総会, 久留米, 2019. 5.
 4. 森陽愛子, 山岸良匡, 池田愛, 村木功, 久保田康彦, 羽山実奈, 清水悠路, 梅澤光政, 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. 心房細動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 55 回日本循環器病予防学会総会, 久留米, 2019. 5.
 5. 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. 1.
 6. 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. 1.
 7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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リスク: CIRCS 研究. 第 77 回日本公衆衛生学会総会, 郡山, 2018.10.
11. 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.

