

平成 30 年 6 月 22 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09835

研究課題名(和文)久山町高齢住民における認知症の実態とその危険因子・防御因子の解明に関する縦断研究

研究課題名(英文) Longitudinal study on the elucidation of actual state of dementia and its risk/protective factors in Hisayama elderly residents

研究代表者

小原 知之 (Tomoyuki, Ohara)

九州大学・医学研究院・助教

研究者番号：20623630

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：福岡県久山町で65歳以上の高齢住民を対象に1985年から2012年にかけて実施された認知症有病率調査の成績を比較した結果、認知症、とくにアルツハイマー型認知症(AD)の有病率は人口の高齢化を越えて有意に増加していた。追跡調査の成績を用いて認知症有病率が急増した要因を検討すると、人口の急速な高齢化に加えて、認知症、とくにADの発症率が時代とともに有意に上昇したうえ、認知症患者の生命予後が有意に改善したことが密接に関連していた。危険因子の検討では、歯の喪失は認知症発症の有意な危険因子であった。また、家庭血圧の日間変動の増大に伴い、認知症、AD、および血管性認知症の発症リスクは有意に上昇した。

研究成果の概要(英文)：To examine secular trends in the prevalence of clinically-diagnosed dementia and its subtypes, five cross-sectional surveys were conducted among Hisayama residents aged 65 years or older in 1985, 1992, 1998, 2005, and 2012. The age- and sex-adjusted prevalence of all-cause dementia, especially Alzheimer's disease (AD), increased significantly from 1985 to 2012. This steep increase in prevalence may have been caused by the increasing incidence of dementia and the improvement of the survival rate of individuals with dementia, in addition to the rapid aging of the population.

To evaluate the risk factor for dementia, about 1,000 elder residents without dementia in Hisayama Town were followed up prospectively. As a result, tooth loss was a significant risk factor for the development of dementia. In addition, increased day-to-day blood pressure variability was significantly associated with higher risks of all-cause dementia, AD, and vascular dementia.

研究分野：疫学

キーワード：認知症 アルツハイマー型認知症 血管性認知症 有病率 発症率 予後 危険因子

1. 研究開始当初の背景

2012年に厚生労働省が実施した全国調査の報告によれば、わが国の高齢者における認知症の有病率は約15%と推計され、従来の予測以上に認知症高齢者が急増していることが明らかとなった。久山町における認知症の有病率調査でも、認知症の有病率が1985年から2007年にかけて人口の高齢化を超えて(年齢を調整しても)増加しており(Act Psychiatr Scand 2010; 122:319)認知症高齢者が急増する背景には、人口の高齢化以外の要因が関わっていることが強く示唆される。予防を含めた総合的な認知症対策を策定して認知症高齢者の増加を抑制するには、疫学研究によって地域高齢住民における認知症の罹患率、死亡率、予後の時代的变化を明らかにし、認知症の危険因子・防御因子を解明する必要がある。

地域高齢住民を対象に認知症の罹患率の時代的变化を検討した先行研究では、認知症の罹患率に時代的な変化はなかったという報告もあれば、1990年代に比べ2000年代の認知症の罹患率は低下傾向にあるという報告もあり、一定した見解は得られていない(Alzheimer's and Dementia 2011; 7:80; Neurology 2012; 78:1456)。しかし、これらはいずれも欧米人を対象とした疫学調査の結果であり、日本人の地域高齢住民を対象に認知症の罹患率の時代的变化を検討した研究は存在しない。

わが国は世界一の長寿国である。その要因の一つに医療技術の進歩による死亡率の低下が挙げられ、死亡率の時代的变化が認知症の罹患率に影響を与えている可能性がある。しかし、わが国の高齢者における死亡率の時代的变化と認知症発症との関係を検討した研究はない。一方、認知症は早期死亡の危険因子であり、これは久山町研究をはじめ多くの疫学研究でその関連が報告されている(J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009; 80:366; WHO Dementia: a public health priority, 2012)。わが国では、2000年から介護保険制度が導入され、認知症高齢者への治療・ケアの意識が確実に高まった。医療技術の進歩と社会保険制度の普及は、認知症発症後の予後とその死因に影響を与えている可能性があるが、地域高齢住民を対象に認知症発症後の予後の時代的变化を検討した研究も見当たらない。

久山町研究は前向きコホート研究を基本的な研究スタイルとしており、われわれはこれまでにこの研究の成績をもとに日本人における認知症の危険因子(糖尿病、高血圧など)や防御因子(運動、食事など)を明らかにしてきた(Neurology 1995; 45:1161; Neurology 2011; 77:1126; Hypertension

2011; 58:22; Am J Clin Nutr 2013; 97:1076)。しかし、認知症の危険因子・防御因子の実態は未だ不明な点が多く、更なる検証が必要である。

2. 研究の目的

福岡県久山町で継続中の生活習慣病の疫学調査(久山町研究)の一環として行われている認知症の疫学調査の成績を用いて、わが国の地域高齢住民における認知症の罹患率、死亡率、予後、およびその時代的变化を明らかにする。さらに、認知症の危険因子・防御因子を同定し、それらが認知症の罹患率や予後の時代的变化に与える影響を検討することで認知症の実態を解明する。

3. 研究の方法

1. 認知症有病率・発症率・予後の時代的变化の検討

1985年、1992年、1998年、2005年、2012年に65歳以上の全高齢住民を対象にした認知症の有病率調査を比較し、認知症有病率の時代的变化を検討した。各調査の受診率はそれぞれ95%(受診者887人)、97%(1,189人)、99%(1,437人)、92%(1,566人)、94%(1,904名)といずれも高かった。全ての年ではほぼ同一の2段階方式の調査法がとられ、第1段階のスクリーニング調査では原則的に各対象者を医師が直接面接し、長谷川式簡易知能評価スケールやその改訂版、Mini-Mental State Examinationなどの神経心理テストを用いて認知機能低下が疑われる者を抽出した。認知症が疑われた者に対して2次調査を行い、家族・主治医からの病歴聴取と神経・理学的所見より、DSM-あるいはDSM-Rを用いて臨床的に認知症の有無、病型を判定した。

つぎに、1988年と2002年の久山町健診を受診した認知症のない65歳以上の住民803名、1,231名をそれぞれ10年間追跡した成績を比較し、認知症発症率と認知症発症後の予後の時代的变化を検討した。認知症の臨床診断は、米国精神医学会による「精神疾患の診断と統計のためのマニュアル改訂第3版(DSM-R)」に基づいて行った。アルツハイマー型認知症(AD)と血管性認知症(VaD)の診断には、それぞれNational Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association(NINCDS-ADRDA)の診断基準とBranch of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke with support from the Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences(NINDS-AIREN)の診断基準を

用いた。

2. 歯の残数と認知症発症の関係の検討

2007年に久山町の住民健診を受診した60歳の住民1,966名のうち、認知症の既発症者の167名、歯科検診未受診の202名、質問項目に欠損のある61名を除いた1,566名を本研究の対象者とし、2012年までの5年間前向きに追跡した。歯の残数は九州大学歯学部口腔予防医学の歯科専門医により評価され、歯の残数が20本以上、10-19本、1-9本、0本の4群に分類した。認知症の臨床診断はDSM-Rの基準を、ADとVaDの診断はそれぞれNINCDS-ADRDA、NINDS-AIRENの基準を用いた。

3. 家庭血圧計を用いた血圧変動と認知症発症の関係の検討

2007年の住民健診を受診した認知症のない60歳以上の高齢者のうち、朝の家庭血圧を3日以上測定できなかった256名、認知症の既発症者66名を除いた1,674名を2012年までの5年間前向きに追跡した。家庭血圧の測定には、上腕型家庭血圧計(HEM-70801C)を使用した。「起床後1時間以内、排尿後、かつ朝食前および降圧薬服用前」に座位血圧を3回測定し、その平均値を1日の血圧値とした。さらに、血圧の日間変動の指標として、28日間の収縮期血圧値(SBP)を用いてSBPの変動係数(CV)を計算し、CVレベルは4分位に分類した。認知症の臨床診断はDSM-Rの基準を、ADとVaDの診断はそれぞれNINCDS-ADRDA、NINDS-AIRENの基準を用いた。

4. 研究成果

1. 認知症有病率・発症率・予後の時代的变化の検討

認知症の粗有病率は1985年の6.7%から2012年の17.9%まで大幅に増加した。病型別にみると、VaDの有病率に明らかな時代的变化はなかったが、ADの有病率は時代とともに有意に上昇した。これらの関係は性・年齢調整しても変わらなかったことから、認知症、とくにADの有病率は人口の高齢化を超えて増加しているといえる。

つぎに、1988年と2002年の久山町健診を受診した認知症のない65歳以上の住民803名、1,231名をそれぞれ10年間追跡して認知症の発症率と予後を比較し、その時代的变化を検討した。その結果、1988年のコホートにおける性・年齢調整したAD発症率(対1,000人年)は14.6、2002年のコホートは28.2と、後者の発症率は前者に比べ2.1倍有意に高かった。一方、VaD発症率はそれぞれ9.3、10.6と明らかな時代的变化は認めなかった。男女別の解析でも同様の傾向が認められ、とくに男性におけるAD発症率の増加が目立った。

年齢階級別にみると、85歳以上の群における認知症発症率に明らかな時代的变化は認めなかったが、65-69、70-74、75-79、80-84歳の各群ではいずれもADの発症率が時代とともに有意に上昇した。

さらに、AD発症者の5年生存率は1988年のコホート50.7%、2002年のコホート75.1%とAD発症後の予後は時代とともに有意に改善した。VaD発症者の5年生存率はそれぞれ38.6%、52.6%と改善傾向にあったが、有意差は認められなかった。

以上より、認知症有病率が急増した背景には、認知症、とくにADの発症率が時代とともに有意に上昇したことに加えて、認知症患者の生命予後が有意に改善したことがあると考えられる。

2. 歯の残数と認知症発症の関係の検討

5年間の追跡期間中に180例の認知症発症をみた(AD発症:127例、VaD発症42例)。歯の残数低下に伴い、認知症、AD、およびVaDの発症率(対1,000人年)はいずれも有意に上昇した(傾向性 $P<0.01$)。多変量解析で年齢、性、学歴、職業、高血圧、糖尿病、脳卒中の既往、飲酒、歯磨き習慣、歯科受診頻度、義歯の有無を調整しても歯の残数低下と認知症発症の間に正の関連が認められた(傾向性 $P=0.04$)。病型別にみると、VaD発症との関連は明らかでなかったが、歯の残数低下とAD発症の間に正の傾向が認められた(傾向性 $P=0.08$)。歯の残数が20本以上の群に対する認知症発症のハザードは10-19本群1.62(1.06-2.46)、1-9本群1.81(1.11-2.94)、0本群1.63(0.95-2.80)であり、AD発症のハザード比はそれぞれ1.39(0.83-2.32)、1.73(0.97-3.07)、1.62(0.87-3.04)であった。

以上より、歯の喪失は認知症発症の有意な危険因子であった。口腔ケアにおける歯の残数維持は認知症の発症リスクを軽減させる因子の一つであることが示唆される。

3. 家庭血圧計を用いた血圧変動と認知症発症の関係の検討

5年間の追跡期間中に180例の認知症発症をみた(AD発症:127例、VaD発症42例)。認知症の発症率(対1,000人年)は第1分位群12.4、第2分位群17.1、第3分位群22.7、第4分位群44.0であり、SBPのCVレベルの上昇に伴い有意に増加した(傾向性 $P<0.01$)。この関係は年齢、性、学歴、降圧薬の服用、糖尿病、血清総コレステロール値、心電図異常、心血管病既往歴、Body mass index、喫煙、飲酒、運動、SBPを調整しても変わらなかった。多変量解析した認知症のハザード比は第1分位を基準とすると、第2分位群1.27

(0.76-2.10) 第3分位群 1.29(0.79-2.09)、第4分位群 2.27(1.45-3.55)であった。病型別にみると、ADおよびVaDいずれの病型においても同様の有意な正の関連を認めた(傾向性 $P < 0.05$)。

以上より、家庭血圧の日間変動の増大に伴い、認知症、AD、およびVaDの発症リスクが有意に上昇することが明らかとなった。血圧の日間変動が認知症発症の予測因子なのか、介在因子であるかについては更なる検討が必要である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 13件)

1. Ohara T, Hata J, Yoshida D, Mukai N, Nagata M, Iwaki T, Kitazono T, Kanba S, Kiyohara Y, Ninomiya T. Trends in dementia prevalence, incidence, and survival rate in a Japanese community. *Neurology*. 査読有, 88(20):1925-1932, 2017. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003932
2. Takeuchi K, Ohara T, Furuta M, Takeshita T, Shibata Y, Hata J, Yoshida D, Yamashita Y, Ninomiya T. Tooth Loss and Risk of Dementia in the Community: the Hisayama Study. *J Am Geriatr Soc*. 査読有, 65(5):e95-e100, 2017. DOI: 10.1111/jgs.14791
3. Oishi E, Ohara T, Sakata S, Fukuhara M, Hata J, Yoshida D, Shibata M, Ohtsubo T, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T. Day-to-Day Blood Pressure Variability and Risk of Dementia in a General Japanese Elderly Population: the Hisayama Study. *Circulation*. 査読有, 136(6):516-525, 2017. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025667
4. Wu YT, Beiser AS, Breteler MMB, Fratiglioni L, Helmer C, Hendrie HC, Honda H, Ikram MA, Langa KM, Lobo A, Matthews FE, Ohara T, Peres K, Qiu C, Seshadri S, Sjolund BM, Skoog I, Brayne C. The changing prevalence and incidence of dementia over time-current evidence. *Nat Rev Neurol*. 査読有, 13(6):327-339, 2017 DOI: 10.1038/nrneuro.2017.63
5. Mukai N, Ohara T, Hata J, Hirakawa Y, Yoshida D, Kishimoto H, Koga M, Nakamura U, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T. Alternative Measures of Hyperglycemia and Risk of Alzheimer's Disease in the Community: the Hisayama Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 査読有, 102(8):3002-3010, 2017. DOI: 10.1210/jc.2017-00439
6. Takae K, Hata J, Ohara T, Yoshida D, Shibata M, Mukai N, Hirakawa Y, Kishimoto H, Tsuruya K, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T. Albuminuria increases the risks for both Alzheimer disease and vascular dementia in community-dwelling Japanese elderly: the Hisayama Study. *J Am Heart Assoc*. 査読有, 7(2):e006693, 2018. DOI: 10.1161/JAHA.117.006693
7. Castillo E, eon J, Mazzei G, Hruyama N, Saito T, Saido T, Hokama M, Iwaki T, Ohara T, Ninomiya T, Kiyohara Y, Sakumi K, LaFerla FM, Nakabeppu Y. Comparative profiling of cortical gene expression in Alzheimer's disease patients and mouse models demonstrates a link between amyloidosis and neuroinflammation. *Sci Rep*. 査読有, 7(1):17762, 2017. DOI: 10.1038/s41598-017-17999-3
8. Honda H, Sasaki K, Hamasaki H, Shijo M, Koyama S, Ohara T, Ninomiya T, Kiyohara Y, Suzuki S, Iwaki T. Trends in autopsy-verified dementia prevalence over 29 years of the Hisayama study. *Neuropathology*. 査読有, 36:383-387, 2016. DOI: 10.1111/neup.12298
9. Kishimoto H, Ohara T, Hata J, Ninomiya T, Yoshida D, Mukai N, Nagata M, Ikeda F, M Fukuhara, Kumagai S, Kanba S, Kitazono T, Kiyohara Y. The long-term association between physical activity and risk of dementia in the community: the Hisayama Study. *Eur J Epidemiol*. 査読有, 31(4): 267-274, 2016. DOI: 10.1007/s10654-016-0125-y
10. Hirabayashi N, Hata J, Ohara T, Mukai N, Nagata M, Shibata M, Gotoh S, Furuta Y, Yamashita F, Yoshihara K, Kitazono T, Sudo N, Kiyohara Y, Ninomiya T. Association between diabetes and

hippocampal atrophy in elderly Japanese: the Hisayama Study. *Diabetes Care*. 査読有, 39(9):1543-1549, 2016. DOI: 10.2337/dc15-2800.

11. Hata J, Mukai N, Nagata M, Ohara T, Yoshida D, Kishimoto H, Shibata M, Hirakawa Y, Endo M, Ago T, Kitazono T, Okie Y, Kiyohara Y, Ninomiya T. Serum angiopoietin-like protein 2 is a novel risk factor for cardiovascular disease in the community: the Hisayama Study. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 査読有, 36(8):1686-1691, 2016. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.307291.
12. Ikeda F, Shikata K, Hata J, Fukuhara M, Hirakawa Y, Ohara T, Mukai N, Nagata M, Yoshida D, Yonemoto K, Esaki M, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T. Combination of *Helicobacter pylori* antibody and serum pepsinogen as a good predictive tool of gastric cancer incidence: 20-year prospective data from the Hisayama Study. *J Epidemiol*. 査読有, 26(12):629-636, 2016. DOI: 10.2188/jea.JE20150258
13. Hirano A, Ohara T, Takahashi A, Aoki M, Fuyuno Y, Ashikawa K, Morihara T, Takeda M, Kamino K, Oshima E, Okahisa Y, Shibata N, Arai H, Akatsu H, Hashizume Y, Ikeda M, Iwata N, Ninomiya T, Monji A, Kitazono T, Kiyohara Y, Kubo M, Kanba S. A genome-wide association study of late-onset Alzheimer's disease in a Japanese population. *Psychiatric Genetics*. 査読有, 25(4): 139-146, 2015. DOI: 10.1097/YPG.0000000000000090.

〔学会発表〕(計 11件)

1. 小原知之: 久山町研究からみた認知症の実態と予防, 認知症ケア学会 2017 年度中国四国大会特別講演, 高松市, 2018.01.21
2. Tomoyuki Ohara, Toshiharu Ninomiya: Epidemiology of dementia in a Japanese community: the Hisayama Study, 第 36 回日本認知症学会シンポジウム Dementia cohort studies: the East & the West, 金沢市, 2017.11.25

3. 小原知之: 認知症医療が目指すもの - 気づきとその予防 -, 第 6 回日本精神科医学会学術大会ランチョンセミナー, 広島市, 2017.10.13

4. 小原知之, 神庭重信, 二宮利治: 老年期の脂肪量および除脂肪体重が認知症発症に及ぼす影響: 久山町研究, 第 39 回日本生物学的精神医学会, 札幌市, 2017.09.28

5. 小原知之: 生活習慣病と認知症, 第 20 階日本臨床脳神経外科学会シンポジウム 認知症の実態と治療, 広島市, 2017.07.16

6. 小原知之: 認知症医療が目指すもの. 第 27 回日本老年医学会九州地方会シンポジウム 高齢者医療の現状と展望, 福岡市, 2017.03.04

7. 小原知之, 二宮利治: 福岡県久山町における認知症の疫学: 久山町研究. 第 23 回日本未病システム学会シンポジウム 未病と認知症の 1 次予防, 福岡市, 2016.11.06

8. 小原知之, 清原 裕, 二宮利治: Epidemiology of dementia in the community-dwelling Japanese elderly: the Hisayama Study. 第 38 回日本高血圧学会シンポジウム 生活習慣病と認知症, 愛媛県, 2015.10.10

9. 小原知之, 清原 裕, 二宮利治: 地域高齢住民における認知症の実態と予防: 久山町研究. 第 5 回日本認知症予防学会学術集会シンポジウム, 神戸市, 2015.9.26

10. Tomoyuki Ohara, Yutaka Kiyohara, Toshiharu Ninomiya: Epidemiology of dementia in an elderly Japanese population: the Hisayama Study. 第 9 回アジア認知症学会シンポジウム Epidemiology & Prevention, 熊本県, 2015.9.14

11. 小原知之, 秦 淳, 吉田大悟, 向井直子, 永田雅治, 岸本裕歩, 北園孝成, 神庭重信, 清原 裕, 二宮利治: 地域高齢住民における認知症発症率の時代的变化とその要因の検討: 久山町研究. 第 30 回日本老年精神医学会, 横浜市, 2015.6.14

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

九州大学大学院医学研究院 精神病態医学
<https://www.med.kyushu-u.ac.jp/psychiatps/>

九州大学大学院医学研究院 衛生・公衆衛生学
<http://www.eph.med.kyushu-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小原 知之 (OHARA, Tomoyuki)
九州大学・大学院医学研究院・助教
研究者番号：20623630

(2) 研究分担者

吉田 大悟 (YOSHIDA, Daigo)
九州大学・大学院医学研究院・助教
研究者番号：10596828

神庭 重信 (KANBA, Shigenobu)
九州大学・大学院医学研究院・教授
研究者番号：50195187

二宮 利治 (NINOMIYA, Toshiharu)
九州大学・大学院医学研究院・教授
研究者番号：30571765

清原 裕 (KIYOHARA, Yutka)
九州大学・大学院医学研究院・教授
研究者番号：80161602

（退職のため、平成 27 年度まで研究分担者）

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者
なし