

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 13 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590790

研究課題名(和文)一般集団における軽度認知機能障害と動脈硬化との関連に関する疫学研究

研究課題名(英文) A population-based epidemiological study on the association between mild cognitive impairment and atherosclerosis

研究代表者

藤吉 朗 (Fujiyoshi, Akira)

滋賀医科大学・医学部・准教授

研究者番号：10567077

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は地域住民に対して認知機能検査を行い、軽度認知機能障害と動脈硬化性変化などとの関連を検討するものである。平成25年度は、当初の計画目標(400名)を大きく上回る751名に検査を行うことができた。

予備解析としてそのうち約540名の解析を行い、慢性腎臓病が悪化するにつれ認知機能が低下する可能性が示唆され、その結果を第49回日本循環器予防学会・日本循環器管理研究協議会総会(平成25年6月15日)にて発表した。また採点者での系統的な差を認めず、非常に高い一致性も確認した。今後は、これらの結果を基に、新たに加えたデータも含め詳細な解析を行い論文を進めていく。

研究成果の概要(英文)：The aim of the project is to investigate association of cognitive ability with atherosclerosis-related factors. By the end of fiscal year of 2013 (Mar.2014), we were able to conduct examinations on more participants (751) than initially planned (400). ]

Preliminary analysis on 540 participants suggested an association of chronic kidney disease with cognitive decline, which we orally presented in an academic meeting held by the Japan Society of Cardiovascular Disease Prevention (June 15, 2013). We confirmed that there was no evidence of bias according to scorer of the cognitive function test. With further analyses combining more data, we will submit our final result to an academic journal soon.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：公衆衛生学・健康科学

キーワード：軽度認知機能障害 一般集団 腎機能

### 1. 研究開始当初の背景

厚生労働省によると、認知症患者は 2030 年には 350 万人以上にのぼり、65 歳以上人口の約 10% を占めるであろうと推計されている。認知症は一般に進行性で、治療介護に要する社会・経済的負担が大きいにも関わらず、一次予防や根治的治療法がまだ確立されていない。

これまでに、糖尿病、高血圧、喫煙などの動脈硬化危険因子と認知症との関連が指摘され、食事や身体活動などの生活習慣も発症に関係することが示唆されてきた。しかし最近のメタ解析や総説によると、これまで検討されてきた認知症の予防または危険因子の多くは各研究により異なった報告がされるなど、因果関係が確立されていないものが多い。脂質異常と認知症との関連などがその一例である。

一方、認知症の前段階として軽度認知機能障害 (Mild Cognitive Impairment: MCI) という概念が提唱され、認知症予防や早期発見の上で重要視されている。本邦における一般集団を対象とした大規模な観察研究にて、軽度認知機能障害 (MCI) を動脈硬化や生活習慣との関連で詳細に検討した研究は少ない。そこで予防の観点から、潜在性動脈硬化関連指標と軽度認知機能低下との関係を明らかにする必要があると考えた。

### 2. 研究の目的

潜在性動脈硬化症 (頸動脈病変、冠動脈石灰化、脈波伝達速度ほか) およびその危険因子 (高血圧、耐糖能異常、脂質異常ほか)、生活習慣 (喫煙、飲酒、身体活動ほか) の中から認知機能に影響を及ぼす因子を疫学的に解明する。

### 3. 研究の方法

申請者らの研究グループは、2002~2008 年に滋賀県草津市の一般地域住民から無作為抽出した男女約 1500 名 (40~79 歳) について、潜在性動脈硬化症に関する詳細な疫学調査を行ってきた (ERA JUMP/ACCESS 研究)。

潜在性動脈硬化の指標としては、CT による冠動脈石灰化、超音波による頸動脈内膜中膜肥厚・プラーク計測、脈波伝達速度、Ankle-Brachial Index (ABI) 等を調査している。2010 年 4 月から同一対象者に追跡調査を開始しており、わが国では他にない一般集団における潜在性動脈硬化関連の豊富なデータを有している。

一方、本研究で認知機能検査として採用した Cognitive Assessment Screening Instrument (CASI) は長谷川式簡易痴呆評価スケール (HDS-R) と Mini-Mental State Examination (MMSE) を参考に開発され、軽度認知機能障害 (MCI) のスクリーニングとしても有用である。正式な日本語版があり、日本人での妥当性検討も多くなされていること、Honolulu Asia Aging Study など英語圏

での疫学研究にも使用され国際比較可能性が担保されていること、HDS-R や MMSE へのスコアの変換が可能であること、といういくつかの優れた特性を持つ。

前述した一般集団を対象にした研究継続中のコホート参加者を対象に MCI の検出が可能な認知機能検査を実施し、認知機能と潜在性動脈硬化症および危険因子との関連を検討した。

### 4. 研究成果

予備解析の結果として下記の成果が得られた。

被験者のうち脳卒中既往、主要データ欠損を除く 541 名 (65 - 81 歳) を解析対象とした。蛋白尿はテストテープにより (-)・(+/-)・(1+以上) の 3 群、eGFR は日本腎臓学会「CKD 診療ガイド 2012」血清 Cr 推算式より  $\geq 60$ 、59 - 40、 $< 40$  (ml/m/1.73m<sup>2</sup>) の 3 群に分けた。蛋白尿 (+/-) 以上または eGFR  $< 60$  を CKD と定義した。多重線形回帰にて調整スコアを求めた (調整因子: 年齢、最終学歴、喫煙、飲酒、body mass index、高血圧、糖尿病、脂質異常)。年齢 (平均 [標準偏差]) 72.6 [4.3] 歳、スコア 89.7 [6.0]、CKD 有病率 56%。CKD 有病者は非 CKD 者に比べ、有意にスコアが低かった ( $p=0.032$ )。蛋白尿と eGFR とをそれぞれ単独の説明変数としたモデルでも、同時投入したモデルでも、蛋白尿、eGFR とともにスコアと有意な負の容量-反応関係を認めた。

予備解析結果のまとめとして「本邦 65 歳以上地域住民男性において、CKD は認知機能低下と関連しており、蛋白尿および eGFR の両者とも古典的動脈硬化危険因子およびお互いから独立した負の関連を有していた」と言える。これらの結果は、腎機能悪化の予防が認知機能低下予防の上でも重要なことを示唆する。この成果は第 49 回日本循環器予防学会・日本循環器管理研究協議会総会 (平成 25 年 6 月 15 日石川県金沢市 金沢市文化ホール) にて口演発表した。

その後、採点者間 (3 名) の一貫性を検討する目的で、被験者 20 名の面接録音を再度他 2 名の採点者が採点した。その結果、採点者間での系統的な差 (バイアス) がなく Pearson 相関係数および級内相関係数ともに 0.95 以上と非常に高い一貫性が確認された (未発表)。

現在、上記の検討と共に予備解析以降に新たに加えた被験者データも含めたうえで、再度詳細な解析を行い最終結果を論文化・投稿にて学術誌に発表予定である。

### 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 10 件: 全て査読有)

Akira Fujiyoshi, Katsuyuki Miura, Takayoshi Ohkubo, Takashi Kadowaki,

Sayaka Kadowaki, Maryam Zaid, Takashi Hisamatsu, Akira Sekikawa, Matthew J. Budoff, Kiang Liu, Hirotsugu Ueshima “Cross-sectional comparison of coronary artery calcium between Caucasian men in the United States and Japanese men in Japan: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and the Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis” *Am J Epidemiol* (in press, DOI: 10.1093/aje/kwu169)

Fujiyoshi A, Sekikawa A, Shin C, Masaki K, David Curb J, Ohkubo T, Miura K, Kadowaki T, Kadowaki S, Kadota A, Edmundowicz D, Shah A, Evans RW, Bertolet M, Choo J, Willcox BJ, Okamura T, Maegawa H, Murata K, Kuller LH, Ueshima H. A cross-sectional association of obesity with coronary calcium among Japanese, Koreans, Japanese Americans, and U.S. whites. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 14:921-7,2013. DOI: 10.1093/ehjci/jet080

Fujiyoshi A, Polgreen LE, Hurley DL, Gross MD, Sidney S, Jacobs DR, Jr. A Cross-Sectional Association Between Bone Mineral Density and Parathyroid Hormone and Other Biomarkers in Community-Dwelling Young Adults: The CARDIA Study. *J Clin Endocrinol Metab* 98:4038-46,2013. DOI: 10.1210/jc.2013-2198

Vishnu A, Choo J, Masaki KH, Mackey RH, Barinas-Mitchell E, Shin C, Willcox BJ, El-Saed A, Seto TB, Fujiyoshi A, Miura K, Lee S, Sutton-Tyrrell K, Kuller LH, Ueshima H, Sekikawa A. Particle numbers of lipoprotein subclasses and arterial stiffness among middle-aged men from the ERAJUMP study. *J Hum Hypertens*. 2014; 28: 111-117 DOI: 10.1038/jhh.2013.60

Nguyen HN, Fujiyoshi A, Abbott RD, Miura K. Epidemiology of cardiovascular risk factors in Asian countries. *Circ J*. 2013; 77: 2851-2859. DOI: DN/JST.JSTAGE/circj/CJ-13-1292 [pii]

〔学会発表〕(計14件)

永井雅人、藤吉朗、大久保孝義、三浦克之、奥田奈賀子、早川岳人、由田克士、荒井裕介、中川秀昭、中村幸志、宮川尚子、高嶋直敬、門田文、村上義孝、岡村智教、岡山明、上島弘嗣：NIPPON DATA80 研究グループ「1日のエネルギー摂取量と死亡リスクとの関連：NIPPON DATA80」第49回日本循環器予防学会・日本循環器管理研究協議会総会 2013年06月14日 2013年06月14日石川県金沢市 金沢市文化ホール

宮川尚子、三浦克之、藤吉朗、鳥居さゆ希、奥田奈賀子、由田克士、中川秀昭、斎藤重幸、坂田清美、岡山明、Jeremiah Stamler、上島

弘嗣 INTERMAP- INTERLIPID 研究グループ 「生涯非飲酒者における危険因子と栄養摂取の特性：INTERLIPID 日本研究」第49回日本循環器予防学会・日本循環器管理研究協議会総会 2013年06月14日石川県金沢市 金沢市文化ホール

藤吉朗、大久保孝義、三浦克之、椎野顕彦、宮川尚子、高嶋直敬、齋藤祥乃、鳥居さゆ希、門田文、門脇紗也佳、久松隆史、宮澤伊都子、上島弘嗣 for the SESSA Research Group 「高齢男性における慢性腎臓病と認知機能との関連：滋賀動脈硬化疫学研究」第49回日本循環器予防学会・日本循環器管理研究協議会総会 2013年06月15日石川県金沢市 金沢市文化ホール

Akira Fujiyoshi, Maryam Zaid, Katsuyuki Miura, Tomonori Okamura, Naoyuki Takashima, Sayuki Torii, Yoshino Saito, Takashi Hisamatsu, Naoko Miyagawa, Takayoshi Ohkubo, Aya Kadota, Hiroshi Maegawa, Yasuyuki Nakamura, Kenichi Mitsunami, Hirotsugu Ueshima, For the SESSA Research group “Relationship of High-density Lipoprotein Cholesterol and Particle Concentrations with Subclinical Carotid Atherosclerosis in Japanese Men” 第45回日本動脈硬化学会・学術集会 2013年07月18日東京新宿 京王プラザホテル

Akira Fujiyoshi, Katsuyuki Miura, Sayaka Kadowaki, Aya Kadota, Takayoshi Ohkubo, Naoko Miyagawa, Takashi Hisamatsu, Saitoh Yoshino, Sayuki Torii, Itsuko Miyazawa, Kenichi Mitsunami, Hiroshi Maegawa, Kiyoshi Murata, Hirotsugu Ueshima. “Lifetime Cigarette Smoking is Associated with Increased Indices of Abdominal Obesity Independent of Body Mass Index: The Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis (SESSA)” AHA Epidemiology and Prevention/Nutrition, Physical Activity and Metabolism 2014 Scientific Sessions, 2014年03月19日 San Francisco, 米国

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕該当なし  
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)

〔その他〕

ホームページ等

<http://hs-web.shiga-med.ac.jp/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

藤吉 朗 (FUJIYOSHI, Akira)

滋賀医科大学・医学部・准教授

研究者番号：10567077

### (2) 研究分担者

上島 弘嗣 (UESHIMA, Hirotsugu)

滋賀医科大学・アジア疫学研究センター・

特任教授

研究者番号：70144483

### (3) 連携研究者

三浦 克之 (MIURA, Katsuyuki)

滋賀医科大学・医学部・教授

研究者番号：90257452

大久保 孝義 (OHKUBO, Takayoshi)

帝京大学・医学部・教授

研究者番号：60344652

椎野 顯彦 (SHIINO, Akihiko)

滋賀医科大学・MR 医学総合研究センター・

准教授

研究者番号：50215935

門田 文 (KADOTA, Aya)

大阪教育大学・教育学部・准教授

研究者番号：60546068

高嶋 直敬 (TAKASHIMA, Naoyuki)

滋賀医科大学・医学部・特任助教

研究者番号：80435883

宮川 尚子 (MIYAGAWA, Naoko)

滋賀医科大学・アジア疫学研究センター・

特任助手

研究者番号：20388169