

令和 2 年 6 月 9 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K09131

研究課題名(和文) 地域住民における詳細な認知機能検査結果と十年間の認知症、要介護リスクとの関連解析

研究課題名(英文) Association between cognitive function and future dementia, long-term care, and death.

研究代表者

Dodge Hiroko (Dodge, Hiroko)

滋賀医科大学・医学部・客員教授

研究者番号：60764818

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：2005年から2006年にかけて認知機能の領域特異的な検査を実施した65歳以上の男女のうち追跡可能な381名について追跡を行った。追跡期間中に死亡は153例、初発脳卒中発症は9例を認めた。認知機能低下の有無(なし、軽度、中等度以上)あるいは、歩行・バランス機能の低下と認知機能低下の有無を組み合わせた検討でも、年齢調整後は総死亡と有意な関連を認めなかった。横断研究のデータを用いてobesity paradox(過体重と認知機能は青年期では負の、高齢期では正に関連)について検討を行ったところ、65-74歳で一部のドメインにおいて正の関連を認めたが75歳以上では負の関連を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

認知機能は年齢とともに低下するため、この調査集団では認知機能の将来の死亡や脳卒中発症との有意な関係は認めなかった。当初想定していたよりは認知機能低下と将来の死亡リスクとの関係は年齢を調整すると大きな影響を与えるものではないかもしれない。しかしながら超高齢化社会に直面している我が国にとっては健康寿命の延伸は喫緊の課題であり、さらなる大規模な集団での検討などを行う必要がある。横断では肥満が男性の長寿高齢者においては認知機能の多くのドメインと負の関連にあることが明らかとなった。このことは高齢者においては性・年齢群別に肥満管理を行う必要性と、このようにについてのさらなる検討が必要であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Between 2005 and 2006, we conducted a study to examine the association between cognitive functions and lifestyle factors. During the follow-up period, 153 death cases and 34 stroke incident cases were found among 381 participants. Among 34 stroke cases, only nine cases were the first-ever stroke. There was no significant association between cognitive impairment and future total death among the study population. We additionally examined the association between cognitive frailty and future total death. However, there was no significant association between cognitive frailty and future total death. The "obesity paradox" is obese in mid-life is associated with an increased risk of cognitive decline in late-life, but obese in late-life is associated with a lower risk. Obese was associated with better attention/working memory among 65-74-year old women and learning/acquisition among 65-74-year-old men, while obese was associated with worse several domains among 75-84-year old men.

研究分野：高齢者認知症、医療統計学

キーワード：認知症 介護保険 循環器疾患 コホート研究

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

超高齢化社会に直面している我が国において、健康寿命の延伸は喫緊の課題である。健康寿命は WHO が提唱した概念で日常生活に制限ない期間の平均と定義されている。健康寿命は算定方法によって障害無平均余命と健康度調整平均余命の二つに分けられ、後者は WHO が健康寿命算出に用いている。一般には前者が用いられ健康な状態の定義として日常生活動作に支障があるかを問うもの、自覚的健康状態を問うものに加えて介護保険制度がある我が国においては介護の必要の有無の 3 つが用いられている。介護保険の介護度 2 以上となった要因としては国民生活基礎調査では、家族の自記式の調査では認知症と脳卒中が主な要因であるとされている。これらのことから、認知症及び脳卒中は我が国において介護を必要とする二大要因であり、これらの発症リスクの高い人を特定し、地域社会で効果的な予防プロトコルを開発することは非常に重要であると考えた。そこで、本研究では生活習慣及びドメイン毎の認知機能についての調査を実施した 65 歳以上の一般地域住民を対象に、総死亡、脳卒中発症、介護についての追跡調査を行い検討することを目的とした。

2. 研究の目的

地域一般住民から無作為に抽出された 65 歳以上の男女を対象として、2005 年から 2006 年にかけて滋賀県高島郡で実施した認知症に関する研究(高島認知症研究) [1]の研究対象者について、その後の生死及び介護度及び介護認定情報、循環器疾患発症について追跡を行い、詳細な認知機能を含むベースライン調査のデータと、その後の総死亡、介護、循環器疾患発症等について、関連を検討することを主な目的とした。生活習慣と身体指標(社会活動、身体活動、認知活動、宗教、職業、うつ症状、飲酒喫煙、iADL、食事、BMI、血圧、歩行速度、握力)の認知症への寄与は年齢によって寄与率が異なることが報告されており[2]、本研究では合わせてその点についても明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

高島認知症研究は 2005 年から 2006 年にかけて、米国 NIH (National Institute of Health) 研究費を獲得し生活習慣要因と認知症との関連について高島コホート研究のサブ研究として滋賀県高島市で調査を 65 歳以上の地域住民に認知症に関する対面での調査を実施した[1]。本研究では住民基本台帳より年齢各級別に 65 歳以上の住民をランダムに選び調査への協力を依頼した。65 歳から 74 歳、75 歳から 84 歳、85 歳以上の各年齢階級の約 130 名、計 957 名に調査協力を依頼し、391 名に対面での調査を実施した。参加率は 40.8%であった。調査は、他の場所での調査を希望されない場合は、自宅にて実施した。高島認知症研究は他の日本での疫学研究ではほとんど行われていない、以下のきわめて広範な認知症に関する神経心理学的試験を実施したことが特徴である。

Mini Mental State Examination (MMSE)に加えて、以下の 7 つのドメイン特異的な認知機能の試験を実施した。すなわち (i) WAIS-R 成人知能検査(Wechsler Adult Intelligence Scale Revised)の順唱課題と逆唱課題(注意、ワーキングメモリー); (ii) アルツハイマー病評価尺度(Alzheimer's Disease Assessment Scale: ADAS)の単語再生(学習/獲得); (iii) ADAS の遅延単語再生(記憶); (iv) WAIS-R の Block Design test (視空間能力); (v) Trail-making test A (精神運動速度); (vi) Trail-making test B (実行機能); (vii) Consortium to Establish a Registry for Alzheimer Disease (CERAD)の動物及び野菜のカードを用いた言語流暢性検査(言語)である。認知機能に関するこれらの詳細な神経心理学的検査に加えて、過去の研究から認知機能や認知症に関係することが示唆されている様々な生活習慣と身体指標(社会活動、身体活動、認知活動、宗教、職業、うつ症状、飲酒喫煙、iADL、食事、BMI、血圧、歩行速度、握力)についても調査した。

上記調査の参加者で追跡調査への参加の同意をすでに得ている上記研究対象者について、総死亡については高島市の協力を得て住民票による異動情報、介護保険の認定調査にかかる情報及び循環器疾患発症の有無について追跡を行い把握した。循環器疾患発症については本研究の分担研究者らが実施している地域における循環器疾患悉皆登録の調査フレーム[3] [4]を用いて把握を行った。

4. 研究成果

高島認知症研究のベースライン調査は 2005 ~ 2006 年に 957 名に調査依頼を行い同意が得られた 391 名に対して調査を実施した。うち追跡可能な 381 人について要介護状態、生死及び循環器疾患発症について追跡を実施した。追跡調査によって要介護認定情報についてはのべ 391 件、脳卒中発症については 34 例、死亡については 153 例を同定した。

追跡及び MMSE のデータが欠損している 23 名を除いた 368 名について総死亡との関連について検討を行った。154 名は軽度認知機能低下(MCI)、55 名は中等度以上の認知機能低下が見られた。平均年齢は認知機能が低下していない群が 75 歳で、MCI、認知機能低下群ではそれぞれ平均年齢が 5 歳ずつ上昇した。認知機能別の総死亡の年齢ハザード比は MCI で 1.4(0.8-2.5)、認

知機能低下で 2.0(0.9-4.4)で有意な関連は認めなかった。性別、教育歴、喫煙飲酒歴、高血圧、腹囲を調整しても同様の結果であった。65 歳あるいは 75 歳以上、男女に分けて検討したが同様の結果であった。これらのことから、本研究集団においては認知機能と総死亡との間に有意な関連は認めなかった。

“Frailty”が高齢者における死亡リスクと関連することが 2010 年に Gill らによって報告され[5]、現在では認知機能低下も International Academy on Nutrition and Aging (I.A.N.A) と International association of Gerontology and Geriatrics (I.A.G.G)によって Frailty の一つの要素であると定義付けられた。いわゆる“Frailty”の一つである歩行・バランス機能の評価スケールである Get Up & Go Test の結果を用いて認知機能低下の有無と Frailty の有無と総死亡との関連について検討を行った。Get Up & Go Test が 12 秒以上(中位点)を低下と定義し MMSE が 21 以下を認知機能低下と定義した。認知機能及び Get Up & Go Test の低下の有無によって 4 群に分けて両方とも低下がない群をリファレンスとして総死亡との関連について検討を行った。ハザード比は Get Up & Go Test 低下群で 3.9、認知機能低下群で 3.1、両方とも低下している群で 5.3 と有意に上昇したが、年齢及び教育歴を調整するとすべての群で有意な関連は消失した。また腹囲、喫煙飲酒歴、高血圧などを調整しても同様の結果であった。

これらのことから本調査集団においてはいわゆる身体、認知機能を含む Frailty と総死亡との間に関連が認められなかった。比較的高齢の集団を対象に追跡期間が短いことから、関連が認められなかった可能性や、我が国においては Frailty が総死亡に与える影響が小さいためにこの調査集団では検出できなかった可能性が示唆される。認知機能のドメイン特異的な検査との関連やさらに追跡期間を延長して引き続き検討を行う。

なお、要介護情報については、介護保険制度の改正等もあり、データの欠落等が多く、十分な追跡が出来なことから、要介護度及び介護保険の認定調査にかかる情報を用いた検討はできなかった。34 例の脳卒中発症のうち自己申告あるいは発症登録システムによってベースライン調査時点以前の脳卒中発症があるなどの脳卒中の既往がある症例が 25 例であり、脳卒中の既往がない症例はわずか 9 例で想定より初発脳卒中が少なかったことから脳卒中発症との関連についても十分な解析は実施できなかった。

ベースライン調査のデータを用いて、近年注目されている“Obesity Paradox”について検討を行った。“Obesity Paradox”は成人期の肥満は認知機能低下と関連するが高齢期の肥満は認知機能と正の相関をする現象である[6, 7]。しかし、老年期における肥満と認知機能のドメイン毎の関連や老年期の年齢階級別での関連については報告が少ない。

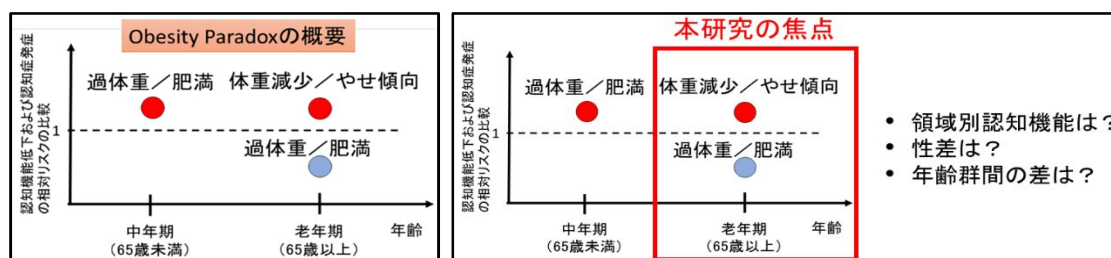


図 1. Obesity paradox の概要と本研究の焦点

そこで、老年期の高齢者を対象に腹囲と脳領域別認知機能の関連を年齢群別、性別にベースライン調査のデータを用いて調査した。腹囲と領域別認知機能の関連は、線形回帰モデルを用いて解析し、調整変数は、年齢、教育年数、高血圧の有無とした。

図 2 に示すように、65-74 歳女性では、注意/作業記憶に関連する (i) WAIS-R 成人知能検査 (Wechsler Adult Intelligence Scale Revised) の順唱課題で、男性では学習能力/直後再生思考に関連する (ii) アルツハイマー病評価尺度 (Alzheimer's Disease Assessment Scale: ADAS) の単語再生において正の関連を認めた。しかし、75 歳から 84 歳の男性においては腹囲と学習能力/直後再生思考に関連する (ii) アルツハイマー病評価尺度 (Alzheimer's Disease Assessment Scale: ADAS) の単語再生、学習能力/遅延再生に関連する (iii) ADAS の遅延単語再生 (記憶)、注意/作業記憶に関連する (i) WAIS-R 成人知能検査 (Wechsler Adult Intelligence Scale

女性	65-74 歳	75-84 歳	85+ 歳
WAIS-R Digit Span Forward 注意/作業記憶	↑	—	—
男性	65-74 歳	75-84 歳	85+ 歳
ADAS Word List Immediate Recall 学習能力/直後再生思考	↑	↓	—
ADAS Word List Delayed Recall 言語記憶/遅延再生	—	↓	—
WAIS-R Digit Span Backward 注意/作業記憶	—	↓	—
WAIS-R Digit Span Forward 注意/作業記憶	—	↓	—
Verbal Fluency Letter 文字流暢性	—	↓	—

図 2. 性別、年齢群別に見た腹囲と領域別認知機能の多変量解析の結果

Revised)の順唱課題と逆唱課題 (注意、ワーキングメモリー)、(vii) Consortium to Establish a Registry for Alzheimer Disease (CERAD)の動物及び野菜のカードを用いた言語流暢性検査 (言語)において、負の関連を認めた。85 歳以上では男女ともにドメイン別の認知機能と関連を認めなかった。

このことから、老年期の BMI や体脂肪量などの肥満指標と認知機能との正の関連を示す先行研究と、一致し部分的な“Obesity paradox”を認めた。しかし、腹囲の大きさとドメイン別の認知機能とは男女や年齢階級によって異なる関係を認めた。このことは、Leptin や Estrogen の関与や運動習慣の頻度や強度の違いなどが関連している可能性が示唆された。本集団では男性において運動の頻度が女性に比べて低かったことが、男性のみで 75 歳から 84 歳で負の関連を認めたことに影響を与えた可能性がある。これらのことから、老年期で性別、年齢群別で肥満度管理を行うことが重要であると示唆された。

<引用文献>

1. Dodge HH, et al. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63:1193-1200.
2. Katsumata Y, et al. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012;67:126-134.
3. Kita Y, et al. *Int J Epidemiol* 1999;28:1059-1065.
4. Kita Y, et al. *Int J Stroke* 2007;2:129-132.
5. Gill TM, et al. *N Engl J Med* 2010;362:1173-1180.
6. Fitzpatrick AL, et al. *Arch Neurol* 2009;66:336-342.
7. Monda V, et al. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2017;10:473-479.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Waki Takashi, Tanaka-Mizuno Sachiko, Takashima Naoyuki, Takechi Hajime, Hayakawa Takehito, Miura Katsuyuki, Ueshima Hirotsugu, Kita Yoshikuni, Dodge Hiroko H.	4. 巻 73
2. 論文標題 Waist Circumference and Domain-Specific Cognitive Function Among Non-Demented Japanese Older Adults Stratified by Sex: Results from the Takashima Cognition Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Alzheimer's Disease	6. 最初と最後の頁 887 ~ 896
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3233/JAD-190395	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 和氣 宗, 田中 佐智子, Hiroko Dodge, 喜多 義邦, 高嶋 直敬, 武地 一, 早川 岳人, 三浦 克之, 上島 弘嗣.
2. 発表標題 地域一般住民高齢者を対象とした腹囲と領域別認知機能との関連：高島研究
3. 学会等名 第54回日本循環器病予防学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takashi Waki, Sachiko Tanaka-Mizuno, Naoyuki Takashima, Hajime Takechi, Takehito Hayakawa, Katsuyuki Miura, Hirotsugu Ueshima, Yoshikuni Kita and Hiroko H. Dodge.
2. 発表標題 Waist Circumference and Domain-Specific Cognitive Function among the Non -Demented Japanese Elderly: Results from the Takashima Study.
3. 学会等名 Alzheimer ' s Association International Conference, Los Angeles, USA (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

高島研究ホームページ
https://www.shiga-med.ac.jp/hqcera/project/takashima_study/index.html

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	喜多 義邦 (Kita Yoshikuni) (30147524)	敦賀市立看護大学・看護学部・教授 (23402)	
研究分担者	早川 岳人 (Hayakawa Takehito) (50362918)	立命館大学・衣笠総合研究機構・教授 (34315)	
研究分担者	高嶋 直敬 (Takashima Noyuki) (80435883)	近畿大学・医学部・准教授 (34419)	