

平成22年 5月25日現在

研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2008～2009
 課題番号：20790442
 研究課題名 (和文) 沖縄における超高齢者の認知機能障害予防のためのコホート研究
 研究課題名 (英文) A prospective cohort study for the prevention of cognitive impairment among the Okinawan elderly

研究代表者
 勝亦 百合子 (KATSUMATA YURIKO)
 琉球大学・医学部・助教
 研究者番号：00437998

研究成果の概要 (和文)：2007年11月から2008年2月に実施した沖縄県宜野湾市在住の80歳以上の高齢者197人を対象とした生活習慣および血清中栄養素と健康度に関する調査をベースラインとし、身体的機能や認知機能に関する2年間のフォローアップ調査を実施した。1年後の認知機能と血漿ホモシステイン、血清ビタミンB₁₂ および葉酸とに関連がみられなかったが、2年後の認知機能と血清ビタミンB₁₂ とには有意な関連が見られた。

研究成果の概要 (英文)：The follow-up assessments of physical and cognitive function were administrated approximately 1-year and 2-year after baseline assessment of health, nutritional status and lifestyles conducted among the noninstitutionalized elderly people aged 80 years or older in November 2007 to February 2008. There was no relationship between cognitive decline over 1-year and plasma homocysteine, serum vitaminB₁₂ and folate concentration at baseline. Cognitive decline over 2-year, however, was related with serum vitaminB₁₂ concentration.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2009年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学 公衆衛生学・健康科学

キーワード：超高齢者、認知機能、コホート研究

1. 研究開始当初の背景

神経変性疾患、特にアルツハイマー病は、介護者への負担や介護費用の問題から高齢者への公衆衛生学的関心として高まっている。近年、さまざまな疫学研究により、生活

習慣や栄養摂取のアプローチがアルツハイマー病の発病や進行の予防、遅延に対して大きな役割を担う可能性が見出されてきた。いくつかの縦断研究において、高ホモシステイン血症は循環器疾患のリスクファクターと

して知られているが、脳血管性認知症のみならずアルツハイマー病のリスクであることが示されている (Haan MN et al. *Am J Clin Nutr* 2007;85:511-7)。また、血漿中のホモシステイン濃度は葉酸やビタミン B₁₂ に影響を受けることが分かっており、ビタミン B 群のサプリメント摂取によってホモシステイン濃度が改善されるという介入研究の結果も報告されている (Naurath HJ et al. *Lancet* 1995;346:85-9)。しかしながら、ビタミン B 群のサプリメント摂取がホモシステイン濃度を低下させるにもかかわらず、そのサプリメント摂取が認知症改善には至らないという結果が示されている (McMahon JA. *N Engl J Med* 2006;354:2764-72)。つまり、ビタミン B 群の投与によるホモシステイン濃度低下は、認知症の予防に対しては効果があるが、認知機能の改善には寄与しないことを示唆している。

2. 研究の目的

沖縄の長寿は世界的に有名であり、沖縄の高齢者においては認知症の有病率は低い。65歳以上の有病率は 6.7% (Ogura C, et al. 1995)であるのに対して、北海道では 8.6% (Arai A, et al. 2004)、鳥取では 11.0% (Wada-Isoe K, et al. 2009)との報告がある。沖縄における認知症の有病率の低さは遺伝的要因よりむしろ生活習慣や食生活などにあることは、沖縄からブラジルに移住した人の認知症の有病率の高さから知ることができる (70 歳以上の有病率の比較: 沖縄 7.3% vs. ブラジル移民 12.1%) (Yamada T, et al. 2002)。

そこで、我々は沖縄の高齢者における血漿中ホモシステイン濃度および血清中ビタミン B₁₂ 濃度、葉酸濃度を調べ、沖縄の認知症の有病率がなぜ低いかを探り、さらに、循環器疾患のリスク因子として考えられているホモシステイン、およびその予防因子として考えられるビタミン B 群が、新たに認知症発生の予防因子として機能するかを明らかにするために、認知機能および血液中栄養素 (特に血漿ホモシステイン濃度、血清ビタミン B₁₂ および葉酸濃度) に関する 3 年間のコホート研究を実施した。

3. 研究の方法

(1)対象者および調査方法

2007 年 11 月～2008 年 2 月に沖縄県宜野湾市在住の大正・明治生まれの比較的健康的な高齢者を対象としたベースライン調査を実施した (Linus Pauling Institute at Oregon State University からの研究助成金による)。ベースライン調査では血漿ホモシステイン濃度、血清ビタミン B₁₂ および葉酸濃度を測定し、採血後おおむね 1 週間以内に認知機能

の測定を実施した。認知機能の測定は沖縄県宜野湾市内にある 22 地区の公民館において、トレーニングを受けた調査員による面接法によって実施した。各地区の面接実施日に参加できなかった高齢者に対しては、戸別訪問し自宅での調査を行った。フォローアップ調査はおおよそ 1 年後 (2008 年 11 月～2009 年 3 月) および 2 年後 (2009 年 11 月～2010 年 3 月) に、認知機能の測定を同様に実施した。

(2)調査項目

①ホモシステイン、ビタミン B₁₂、葉酸

空腹時に (前夜 22 時以後を絶食) 13ml の静脈血を採取した。血漿中ホモシステイン濃度を測定するため、EDTA を含む真空採血管を用い、1 時間以内に血漿分離を行った。血漿はホモシステイン濃度の測定まで -80℃ の冷凍庫で約 1 年保存された。ビタミン B₁₂ および葉酸の測定には血清を用いた。採血後 1 時間以内に血清分離を行い、血漿と同様に測定まで保存された。測定はオレゴン州立大学の Oregon Clinical and Translational Research Laboratory において化学発光測定法により行われた。

②認知機能の測定

認知機能測定には日本語版 Mini-Mental State Examination (MMSE) を用いた。MMSE は世界中で最も使用されている簡便な認知機能検査の一つであるが、教育歴や年齢に影響されることが知られている。そこで、MMSE を年齢および教育年数で調整し (Mungas D, et al. 1996)、調整済み MMSE のカットオフ値を 24 点と設定した。

③その他の測定項目

その他の項目として、性別、年齢、教育年数、家族構成、喫煙、飲酒、日常生活動作 (Activity of Daily Living: ADL)、手段的日常生活動作 (Instrumental Activity of Daily Living)、15 項目高齢者抑うつ尺度 (Geriatric Depression Scale: GDS) の測定を行った。

(3)統計解析

年齢、教育年数、GDS スコア、MMSE スコアは連続変数として扱い、その他の項目は離散変数として扱った。連続変数の群間比較は t-検定を用い、離散変数の群間比較は χ^2 検定を用いた。ただし、クロス表において期待値が 5 以下のセルがあった場合は、Fisher の正確確率検定を用いた。

4. 研究成果

(1)ベースライン調査における横断的解析

①調査参加者の特徴

2007年11月～2008年2月に実施したベースライン調査に参加した人は全体で197人であり、このうち、血液検査および面接調査の両方に参加した人は195人であった。この195人の特徴を表1に示す。平均年齢は84.9歳であり、女性が73%を占めた。195人のうち、認知機能が良好な人（年齢・教育年数調整済みMMSEが24点以上）は163人であった。

表1：ベースライン調査参加者の特徴

調査項目	n=195
年齢 (SD)	84.9 (3.1)
女性 (%)	143 (73.3)
教育年数 (SD)	7.3 (2.2)
独居 (%)	30 (15.5)
喫煙 (%)	8 (4.1)
飲酒 (%)	26 (13.3)
ADL 障害なし (%)	174 (89.2)
IADL 障害なし (%)	161 (82.6)
GDS (SD)	1.8 (2.1)
MMSE (SD)	23.3 (4.1)
調整済み MMSE (SD)	27.5 (3.6)

②血漿ホモシステイン濃度、血清ビタミン B₁₂ および葉酸濃度の先行研究との比較

表2に、認知機能が良好な163人と先行研究であるスイス、中国での認知機能が障害されていない高齢者における血漿ホモシステイン濃度、血清ビタミン B₁₂ および葉酸濃度の比較を示した。ホモシステインは、加齢とともに生成されやすくなるが、沖縄の健康な高齢者は、他国での研究における対象者より年齢が高いにも関わらず、血漿ホモシステイン濃度の値が低いことがわかった。これは、ホモシステインの代謝に関与しているビタミン B₁₂ 濃度が比較的高いことが寄与していると考えられる。

表2：血漿ホモシステイン、血清ビタミン B₁₂、葉酸濃度の先行研究との比較

	沖縄 n=163	スイス ¹ n=55	中国 ² n=451
年齢	84.9 ±3.1	75.6 ±8.5	64.2 ±6.7
ホモシステイン	11.3 ±4.3	14.6 ±6.1	13.0 ±4.6
VB ₁₂	508.7 ±558.4	278 ±99	398 ±174
葉酸	18.6 ±11.7	16.9 ±5.8	24.9 ±12.4

¹Quadri P, et al. 2004

²Feng LTP, et al. 2006

測定単位：ホモシステイン μmol/L、葉酸 nmol/L、VB₁₂ pmol/L

③認知機能と血漿ホモシステイン濃度、血清ビタミン B₁₂ および葉酸濃度との関連

年齢・教育年数調整済みMMSEが24点以上を認知機能障害なし群、24点未満を認知機能障害あり群とし、血漿ホモシステイン、血清葉酸およびビタミン B₁₂ 濃度を両群で比較したところ、血清ビタミン B₁₂ および葉酸濃度に有意な差がみられた。障害あり群の血漿ホモシステイン濃度は障害なし群と比較して高い傾向にあったが、その差は有意ではなかった（表3）。

表3：認知機能と血漿ホモシステイン濃度、血清ビタミン B₁₂ および葉酸濃度との関連

	認知機能 障害なし n=163	認知機能 障害あり n=32	p 値
ホモシステイン	11.3 ±4.3	12.7 ±4.4	0.121
VB ₁₂	508.7 ±558.4	384.1 ±215.3	0.037
葉酸	18.6 ±11.7	15.0 ±6.7	0.020

測定単位：ホモシステイン μmol/L、葉酸 nmol/L、VB₁₂ pmol/L

(2)1年後フォローアップ調査における縦断的解析

①1年後フォローアップ調査参加者と脱落者の比較

ベースライン調査に参加した195人のうち、1年後のフォローアップ調査に参加した人は139人（71.3%）であった。脱落した理由は47人が「拒絶」、7人が「入院」、1人が「引越越し」、1人が「コンタクトとれず」であった。1年後のフォローアップ調査参加者と脱落者をベースライン調査時の調査項目に関して比較すると、MMSEのスコアおよび年齢・教育年数調整済みMMSEスコアに有意な差が見られた（表4）。ベースライン調査でMMSEのスコアが低いほど1年後のフォローアップ調査で脱落しやすいことがわかった。

表 4: 1 年後フォローアップ調査の参加者と脱落者の比較

	参加者 n=139	脱落者 n=56	p 値
年齢 (SD)	85.0 (3.2)	85.5 (3.4)	0.422
女性 (%)	103 (74.1)	40 (71.4)	0.703
教育年数 (SD)	7.4 (2.3)	6.8 (2.0)	0.097
独居 (%)	23 (16.8)	7 (12.5)	0.456
喫煙 (%)	5 (3.6)	3 (5.4)	0.692
飲酒 (%)	17 (12.2)	9 (16.1)	0.475
ADL 障害なし (%)	125 (89.9)	49 (87.5)	0.621
IADL 障害なし (%)	112 (80.6)	49 (87.5)	0.249
GDS (SD)	1.8 (2.2)	1.6 (1.9)	0.603
MMSE (SD)	24.0 (3.9)	21.6 (4.0)	<0.001
調整済み MMSE (SD)	28.1 (3.5)	26.1 (3.7)	<0.001

②1 年後の認知機能低下と血漿ホモシステイン濃度、血清ビタミン B₁₂ および葉酸濃度との関連

1 年後のフォローアップ調査に参加した 139 人のうち、1 人は MMSE の検査が不完全であったため、残りの 138 人に対して解析を行った。1 年後の年齢・教育年数調整済み MMSE のスコアが 2 点以上低下した人を認知機能低下群とし、血漿ホモシステイン濃度、血清ビタミン B₁₂ および葉酸濃度と認知機能の変化との関連を調べた (表 5)。1 年後の認知機能の変化と血漿ホモシステイン濃度、血清ビタミン B₁₂ および葉酸濃度とは有意な関連は見られなかった。

表 5: 1 年後の認知機能の変化と血漿ホモシステイン濃度、血清ビタミン B₁₂ および葉酸濃度との関連

	認知機能 維持群 n=114	認知機能 低下群 n=24	p 値
ホモシステイン	11.7 ±4.9	10.7 ±4.8	0.381
VB ₁₂	505.8 ±557.4	505.0 ±615.0	0.995
葉酸	18.0 ±13.0	19.3 ±9.1	0.841

測定単位: ホモシステイン μmol/L、葉酸 nmol/L、VB₁₂ pmol/L

(3)2 年後フォローアップ調査における縦断的解析

①2 年後フォローアップ調査参加者と脱落者の比較

ベースライン調査および 1 年後のフォローアップ調査に参加した 139 人のうち、2 年後のフォローアップ調査に参加した人は 101 人 (72.7%) であった。脱落した理由は 32 人が「拒絶」、4 人が「入院」、2 人が「コンタクトとれず」であった。2 年後のフォローアップ調査参加者と脱落者をベースライン調査時の調査項目に関して比較すると、喫煙率および MMSE のスコア、年齢・教育年数調整 MMSE スコアに有意な差が見られた (表 6)。1 年後のフォローアップ調査と同様、ベースライン調査で MMSE のスコアが低いほど 2 年後のフォローアップ調査で脱落しやすい。

表 6: 2 年後フォローアップ調査の参加者と脱落者の比較

	参加者 n=101	脱落者 n=38	p 値
年齢 (SD)	84.9 (3.0)	85.3 (3.8)	0.508
女性 (%)	72 (71.3)	31 (81.6)	0.217
教育年数 (SD)	7.6 (2.4)	7.0 (1.9)	0.208
独居 (%)	16 (15.8)	7 (19.4)	0.620
喫煙 (%)	1 (1.0)	4 (10.5)	0.020
飲酒 (%)	13 (12.9)	4 (10.5)	0.707
ADL 障害なし (%)	94 (93.1)	31 (81.6)	0.059
IADL 障害なし (%)	85 (84.2)	27 (71.1)	0.082
GDS (SD)	1.7 (2.0)	2.1 (2.6)	0.296
MMSE (SD)	24.5 (3.9)	22.6 (4.0)	0.010
調整済み MMSE (SD)	28.5 (3.0)	26.9 (4.3)	0.015

②2 年後の認知機能低下と血漿ホモシステイン濃度、血清ビタミン B₁₂ および葉酸濃度との関連

2 年後の年齢・教育年数調整済み MMSE のスコアがベースライン調査時から 2 点以上低下した人を認知機能低下群とし、血漿ホモシステイン濃度、血清ビタミン B₁₂ および葉酸濃度と認知機能の変化との関連を調べた (表 7)。血清ビタミン B₁₂ 濃度が低いほど、2 年後の認知機能が低下しやすい結果であった。

表 7: 2 年後の認知機能の変化と血漿ホモシステイン濃度、血清ビタミン B₁₂ および葉酸濃度との関連

	認知機能 維持群 n=86	認知機能 低下群 n=15	p 値
ホモシステイン	11.3 ±5.3	12.0 ±4.1	0.654
VB ₁₂	558.2 ±622.5	369.7 ±212.8	0.034
葉酸	18.1 ±8.4	23.4 ±23.9	0.411

測定単位: ホモシステイン μmol/L、葉酸 nmol/L、VB₁₂ pmol/L

(4) 考察

横断的解析において、年齢・教育年数調整済み MMSE と血清ビタミン B₁₂ および葉酸濃度に有意な関連が見られた。また、縦断的解析においては、1 年後の認知機能の変化と血漿ホモシステイン濃度、血清ビタミン B₁₂ および葉酸濃度には関連が見られず、2 年後では、血清ビタミン B₁₂ のみ有意な関連があった。このことから、横断的解析における血清葉酸濃度と認知機能との関連は、葉酸濃度が低ければ、認知機能が低下するという結果ではなく、認知機能低下が日常の食生活に影響を及ぼしている可能性がある。本研究では、栄養摂取頻度調査を行っておらず、個人がどの程度食事から葉酸を摂取しているのかわからないため、どちらが原因でどちらが結果ということには言及できない。一方、ビタミン B₁₂ に関しては、横断的解析および 2 年後縦断的解析のどちらにも認知機能との関連が見られた。これは、認知機能低下が日常の食生活に影響を及ぼしている可能性もあるが、一方で、血清ビタミン B₁₂ 濃度が低いと、2 年後の認知機能に影響をうけるということが示唆される。

本研究では、認知機能の検査を簡易スクリーニングテストによって実施したため、臨床的な確定診断とは異なる可能性がある。また、対象者の年齢が比較高かったけれど、フォローアップ期間が短いため、認知機能が低下した対象者の割合が少なかった。今後、MMSE の利用とともに臨床医による確定診断を行い、フォローアップ期間をより長くすることで、ホモシステイン、ビタミン B₁₂ および葉酸と認知機能との関連がより明らかになるであろう。

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)

[学会発表] (計 6 件)

- ① Dodge HH, Katsumata Y, Todoriki H, Willcox D, Leahy MJ, Michael Y, Kaye J, Social Interaction as a Potential Key to Optimal Cognitive Aging: Okinawa-Oregon Comparative Study of Successful Aging, The Gerontological Society of America, 21 November 2009, Atlanta GA
- ② 勝亦百合子, Dodge Hiroko, 東上里康司, 鄭 奎城, 等々力英美, 保良昌徳, 青木一雄, 沖縄の高齢者におけるメタボリックシンドロームと認知機能に関するコホート研究, 第 68 回日本公衆衛生学会, 2009 年 10 月 22 日, 奈良県奈良市
- ③ Dodge HH, Traber M, Leonard SW, Katsumata Y, Todoriki H, Bowman G, Suzuki M, Willcox DC, Yasura S, Oken BS, Kaye JA, Circulating micronutrients in Okinawan and Oregonian Elderly, Presented at Linus Pauling Diet and Optimal Aging Annual Meeting, 14 May 2009, Portland OR
- ④ Dodge HH, Katsumata Y, Todoriki H, Yasura S, Ohya Y, Higashiuesato T, Willcox DC, Willcox BJ, Traber M, Oken BS, Lipid Profiles of Very Mild Dementia among the Elderly in Japan, Gerontological Association of America Annual Meeting, 18 November 2008, Baltimore MD
- ⑤ 勝亦百合子, Dodge Hiroko, 東上里康司, 鄭 奎城, 等々力英美, 保良昌徳, 青木一雄, 沖縄在住超高齢者におけるメタボリックシンドロームと認知機能との関連, 第 67 回日本公衆衛生学会, 2008 年 11 月 6 日, 福岡県福岡市
- ⑥ 勝亦百合子, ダッジヒロコ, 東上里康司, 鄭奎城, 稲福さゆり, 比嘉大輔, ウィルコックスクレイグ, 大屋祐輔, 保良昌徳, 等々力英美, 沖縄の高齢者における血球計数, 血清脂質と認知機能との関連, 第 23 回日本老年精神医学会, 2008 年 6 月 27 日, 兵庫県神戸市

6. 研究組織

(1) 研究代表者

勝亦 百合子 (KATSUMATA YURIKO)

琉球大学医学部・助教

研究者番号: 00437998