

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 9 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24591726

研究課題名(和文) 主観的認知障害発症へのメタボリック症候群の影響に関する研究 高齢者コホート研究

研究課題名(英文) Investigation about an effect of metabolic syndrome on onset of subjective cognitive impairment: cohort study in Japanese community-dwelling older people

研究代表者

森川 将行 (MORIKAWA, MASAYUKI)

奈良県立医科大学・医学部・研究員

研究者番号：30305726

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：地域で暮らす65歳以上の高齢者で、抑うつ状態、認知機能の低下がない2634人を5年間に渡って経過を観察した。当初、73.9%の人に物忘れの自覚を認め、5年後も物忘れを自覚していたのが45.8%、回復したのが28.4%、そして新しく物忘れを自覚するようになったのが7.8%であった。認知症の前駆段階であるMCIになったのが9.5%、そして認知症となったのが4.5%であった。主観的なもの忘れやメタボリック症候群があっても5年後の認知機能に影響を与えることはなかった。認知機能の低下を防ぐためには、他者からの社会的な支援が少なく自立している生活をしていると好ましい可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：Japanese community-dwelling older people (1316 men, 1318 women) without depression and cognitive decline, aged more than 65 years old, were followed up for 5 years. In baseline examination (2007-2008), the prevalence of subjective memory impairment (SCI) was 73.9%. Five years later, 45.8% had still suffered from SCI, 28.4% had improved normally, and 7.8% had been aware of SCI. Of cognitively normal people in the baseline, 9.5% had declined to MCI and 4.5% to dementia (MMSE < 24). SCI and metabolic syndrome did not affect cognitive decline during 5 year follow-up interval. To protect cognitive decline might live independently under less social support.

研究分野：精神医学

キーワード：主観的認知障害 地域在住高齢者 経度認知障害 認知症 社会的サポート メタボリック症候群 アポリポroteinE4

1. 研究開始当初の背景

65歳以上の高齢者のうち、認知症の人は推計15%で、2012年時点で約462万人に上ることが厚生労働省研究班(代表者・朝田隆筑波大教授)の調査で報告され、認知症になる可能性がある軽度認知障害(MCI: mild cognitive impairment)の高齢者も約400万人いると推計されている。さらに、厚生労働省は2015年1月には、認知症の人が10年後の2025年に700万人に達するとの推計値を明らかにし、これは65歳以上の高齢者の5人に1人に当たると計算されており、世界に先駆けて最も高齢者の数が増える日本における認知症対策は極めて重要である。

こうした中、現在の認知症臨床においては、早期発見早期対応の重要性が指摘されており、根本的治療法がない中でも、早期に非薬物療法などを行うことで、進行を遅らせる可能性が指摘されている。そのため、認知症へと進展する様々な危険因子を同定することは極めて重要である。

認知症になる前から出現する、もの忘れを自覚するという主観的認知障害(SCI: subjective cognitive impairment)という概念は、将来的なMCIや認知症発症の危険性を予測する可能性が指摘されており、日本人高齢者におけるデータを蓄積していくことは極めて重要である。

2. 研究の目的

本研究は、地域在住高齢者のコホート研究(ベースライン4427名参加)において新規に発症するSCI、MCI、あるいは認知症領域への転換に、認知症の危険因子として指摘されている心血管疾患や型糖尿病の原因として知られるメタボリック症候群が与える影響について、抑うつ状態、生活習慣、社会的サポート、そして心理的苦痛などの要因を加えて検討する。また、SCIからMCIと認知症への転換可能性の目安についても検討する。

3. 研究の方法

平成19年から20年にかけて実施した藤原京ベースライン健診の参加者4427名中、認知機能検査を実施できた4016名に対して、平成24年2-11月に延べ55日間に渡って追跡健診を行った。さらに脱落者を少なくするため、都合により参加できなかった対象者に簡易版追跡健診を追加実施した。その後、脱落者の情報については訪問調査を実施し、不参加の理由について確認を行った。MCIの基準としては地域における大規模な調査のため、便宜上、遅延再生能力の低下していること(3単語遅延再生正当数<2)とした。

健診項目としては、以下のとおりである。

- (1)血液検査(HDLコレステロール、中性脂肪、空腹時検査)
- (2)身体計測(腹囲、身長、体重)
- (3)血圧測定
- (4)問診(高血圧、脂質異常症、糖尿病治療

歴の確認)

(5)心理検査等(SCIの確認「最近、物忘れが多くなったと感じますか?」、MMSE: mini-mental state examination、GDS: geriatric depression scale 短縮版)

(6)アンケート調査(人口統計学的等)

(7)遺伝子検査(ApoEに関するSNP: single nucleotide polymorphism)

4. 研究成果

(1)ベースライン健診参加者から抑うつ状態(GDS>5点)、認知症領域の認知機能(MMSE<24点)、そして遅延再生能力の低下している者(3単語遅延再生正当数<2)を除いた3281人を対象とした。2634人(男性1316人、女性1318人)が追跡健診を終了した(追跡率80.3%)。ベースライン健診において対象者の73.9%に主観的認知障害を認め、メタボリック症候群の割合は15.9%であった。追跡健診で5年後もSCIの状態が持続していたのが45.8%、SCIから回復したのが28.4%、継続してSCIの状態でなかったのが18.0%、そして新規にSCIとなったのが7.8%であった。新規にMCIとなったのが9.5%、そして認知症領域となったのが4.5%であった。65歳上の地域在住高齢者におけるSCIの5年後の経過を調査した。低下した認知機能が回復する一群があることが報告されているが、物忘れの自覚においても一定の割合で回復することが示された。

(2)新規のMCIと認知症領域への低下の有無を各々従属変数として、多重ロジスティック回帰分析(変数増加法尤度比)にて関連要因を検討した。独立変数には、ベースライン健診時の年齢階級、性、教育歴、睡眠障害、飲酒・喫煙習慣、歩行、メタボリック症候群、そして主観的物忘れなどに加えて、堤らが開発したJichi Medical School ソーシャルサポートスケールを用いた。5年後の新規のMCIと認知症領域への低下の有無に対して、SCIとメタボリック症候群の影響は、いずれも統計学的な有意差を認めなかった。SCIやメタボリック症候群は5年間という短い期間においては、MCIや認知症領域への低下に影響を与えることはなかった。欧米のレビューでは、中年期の高血圧や肥満の影響が指摘されており、何十年という経過を観察する必要があるかもしれない。

(3)アポリポロタン E4(ApoE4)に関する遺伝子のSNP解析を継続し、最終的に対象者2331人に関する結果が得られた。16.5%の対象者がApoE4を有していた。

(4)認知症領域への低下の有無を従属変数として、ApoE4の情報を独立変数として追加し、多重ロジスティック回帰分析(変数増加法尤度比)にて関連要因を検討した。高齢になることは、認知機能低下の危険が高くなり(オッズ比2.3-5.1、対照65-69歳)、教育歴が10年以上あることは保護的に働いていた(オッズ比0.38: 0.25-0.58(95%信頼区間))

対照 9 年未満)。配偶者からの社会的サポートが高いことは、認知機能低下の危険性が高くなった(オッズ比 1.7: 1.02-2.77、対照低サポート群)。また、残存歯数が 20 本以上であると認知機能の低下に保護的に働くことが統計学的に有意な傾向で示された。社会的なサポートがあることが認知機能の維持にはマイナスに働いている可能性があり、地域在住の健常高齢者において自立的に生活することは認知機能を保つ上で重要な可能性があるが本研究は探索的であり今後のさらなる検討が必要である。

(5)5 年後に新規に SCI が生じる要因についてベースライン健診時のデータを独立変数として多重ロジスティック回帰分析を実施した。変数減少法尤度比にて、女性であることが統計学的に有意差をもって 5 年後の SCI の危険性を高めた(オッズ比 1.5: 1.04-2.1)。ApoE4 の影響は統計学的な傾向が示された(オッズ比 1.6: 0.96-2.50、P=0.075)。

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 8 件)

Morikawa M, Okamoto N, Kiuchi K, Tomioka K, Iwamoto J, Harano A, Saeki K, Fukusumi M, Hashimoto K, Amano N, Hazaki K, Yanagi M, Iki M, Yamada F, Kishimoto T, Kurumatani N. Association between depressive symptoms and metabolic syndrome in Japanese community-dwelling older people: a cross-sectional analysis from the baseline results of the Fujiwara-kyo prospective cohort study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 28:1251-1259. 2013 年、査読有、doi: 10.1002/gps.3950. 谷村昌美、木内邦明、森川将行、岡本 希、車谷典男、岸本年史、佐藤 豪。健常高齢者とアルツハイマー型認知症患者における樹木画特徴の比較 冠型樹冠に注目して、最新精神医学、19: 235-243、2014 年、査読有。谷村昌美、森川将行、木内邦明、岡本 希、車谷典男、佐藤 豪、岸本年史。ADAS-J cog. の単語再生課題を用いた健常高齢者とアルツハイマー型認知症患者の比較 強制分類法を用いた系列位置効果の検討、精神科、25: 234-242、2014 年、査読有。Nezu S, Okamoto N, Morikawa M, Saeki K, Obayashi K, Tomioka K, Komatsu M, Iwamoto J, Kurumatani N. Health-related quality of life (HRQOL) decreases independently of chronic conditions and geriatric syndromes in older adults with diabetes: the Fujiwara-kyo Study. *J Epidemiol*. 24: 259-266、2014 年、査読有、

Tomioka K, Harano A, Hazaki K, Morikawa M, Iwamoto J, Saeki K, Okamoto N, Kurumatani N. Walking speed is associated with self-perceived hearing handicap in high-functioning older adults: The Fujiwara-kyo study. *Geriatr Gerontol Int*. 15:745-754、2015 年、査読有、doi: 10.1111/ggi.12344. Okamoto N, Morikawa M, Tomioka K, Yanagi M, Amano N, Kurumatani N. Association between tooth loss and the development of mild memory impairment in the elderly: the Fujiwara-kyo Study. *J Alzheimers Dis*. 44: 777-786.、2015 年、査読有、doi:10.3233/JAD-141665. Tomioka K, Okamoto N, Morikawa M, Kurumatani N. Self-Reported Hearing Loss Predicts 5-Year Decline in Higher-Level Functional Capacity in High-Functioning Elderly Adults: The Fujiwara-Kyo Study. *J Am Geriatr Soc*. 63:2260-2268. 2015 年、査読有、doi: 10.1111/jgs.13780. Okamoto N, Morikawa M, Yanagi M, Amano N, Tomioka K, Hazaki K, Harano A, Kurumatani N. Association of Tooth Loss With Development of Swallowing Problems in Community-Dwelling Independent Elderly Population: The Fujiwara-kyo Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 70:1548-54. 2015 年、査読有、doi: 10.1093/gerona/glv116.

[学会発表](計 12 件)

森川将行、岡本 希、岩本淳子、富岡公子、原納明博、佐伯圭吾、天野信子、羽崎 完、柳 元和、伊木雅之、車谷典男、地域在住高齢者の主観的認知機能障害に影響する要因：藤原京スタディ、第 71 回日本公衆衛生学会総会、2012 年 10 月 19-21 日、山口県。森川将行、岡本 希、富岡公子、佐伯圭吾、大林賢史、原納明博、天野信子、羽崎 完、岩本淳子、柳 元和、伊木雅之、車谷典男、地域在住高齢者の 5 年後の認知機能低下の要因(認知機能別比較)：藤原京スタディ、第 72 回日本公衆衛生学会総会、2013 年 10 月 23-25 日、三重県。柳 元和、天野信子、森川将行、岡本 希、車谷典男、富岡公子、佐伯圭吾、岩本淳子、原納明博、羽崎 完、高齢者の認知機能と料理摂取頻度との関連について 藤原京スタディから。第 72 回日本公衆衛生学会総会、2013 年 10 月 23-25 日、三重県。岡本 希、富岡公子、佐伯圭吾、大林賢史、天野信子、柳 元和、森川将行、車谷典男、地域在住高齢者における歯牙喪失と嚥下障害との関連 藤原京スタディ、第 72 回日本公衆衛生学会総会、2013 年

10月23-25日、三重県。

峯正志、宮田季美恵、大林賢史、佐伯圭吾、岡本 希、西智、緒方奈保子、森川将行、車谷典男、高齢者の視機能と認知機能 大規模疫学調査における眼科検診(藤原京アイスタディ)、第118回日本眼科学会総会、2014年4月2日-6日、東京都

宮田季美恵、西 智、岡本 希、竹谷太、森川将行、車谷典男、緒方奈保子、高齢者の白内障手術既往と認知機能(藤原京スタディ)、第14回日本抗加齢医学会総会、2014年6月6-8日、大阪府

Masayuki Morikawa、Nozomi Okamoto、Toshifumi Kishimoto、Norio Kurumatani. Factors associated with cognitive decline in Japanese community-dwelling older people: the Fujiwara-kyo cohort study、14th ICGP 2014年10月2-4日、茨城県

森川将行、岡本 希、岸本年史、車谷典男、WPA シンポジウム 認知症：疫学から政策、コミュニティ支援、社会的包括まで認知機能低下に関連する要因について：藤原京スタディの疫学データから、WPA in Nara 2014年10月15-18日、奈良県

森川将行、岡本 希、岸本年史、車谷典男、一般住民データから認知症のリスク因子の同定および介入藤原京スタディのデータから：歯の影響、第18回日本精神保健・予防学会学術集、2014年11月15-16日、東京都

宮田季美恵、峯 正志、松浦豊明、岡本希、原納明博、森川 将行、車谷典男、緒方奈保子、高齢者の視力と認知機能、歩行速度、転倒リスクの関連 大規模疫学調査(藤原京スタディ)、2015年4月16日-19日、第119回日本眼科学会総会、北海道

森川将行、岡本 希、富岡公子、木内邦明、橋本和典、岸本年史、車谷典男、地域在住高齢者の認知機能低下への社会的サポートの影響 藤原京スタディ、2015年6月4日-6日 第111回日本精神神経学会学術総会、大阪府

岡本 希、森川将行、柳 元和、天野信子、小松雅代、富岡公子、車谷典男、歯牙喪失と軽度認知機能障害と ApoE4 についての前向きコホート研究 藤原京スタディ、2015年11月4日-6日 第74回日本公衆衛生学会総会、長崎県

岡本 希 (OKAMOTO NOZOMI)

奈良県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号：70364057

6. 研究組織

(1) 研究代表者

森川将行 (MORIKAWA MASAYUKI)

奈良県立医科大学・医学部・研究員

研究者番号：30305726

(2) 研究分担者