

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 7 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26860436

研究課題名(和文)大規模コホートによる認知症の環境・生活習慣リスク要因の解明

研究課題名(英文) Determination of environmental and lifestyle risk factors for dementia in a large-scale cohort study

研究代表者

北村 香織 (KITAMURA, Kaori)

新潟大学・医歯学系・助教

研究者番号：80468975

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、村上コホート研究の枠組みにおいて、認知症発症を新たなエンドポイントとして把握し、認知症の環境・生活習慣に関連したリスク要因を解明することを目的とした。コホート追跡調査により認知症新規症例120例を得た。さらにサブコホートとして1,814人にMMSEによる認知機能検査を行い、112例の認知機能障害を得た。認知機能障害に関連する人口統計学的および生活習慣関連のリスク要因を解析した。

研究成果の概要(英文)： The aims of this study were to collect cases of dementia and cognitive impairment in the Murakami Cohort Study, and to determine risk factors of such diseases. We obtained 120 dementia cases in the cohort, and 112 cases of cognitive impairment in the 1814 subjects who underwent the Mini-Mental State Examination (sub-cohort). We analyzed demographic and lifestyle risk factors for cognitive impairment.

研究分野：衛生学・公衆衛生学

キーワード：認知症 疫学 縦断研究 介護保険 生活習慣 リスク要因 地域保健 QOL

1. 研究開始当初の背景

認知症の患者数は世界で約 3560 万人とされ 2050 年にはその 3 倍になると予想されており (WHO 2012)、認知症患者の増加が世界的に問題となっている。一方、日本の高齢化率は 2012 年に 24.1%、2050 年には 36.1% に達すると推計され、日本でも高齢化による認知症患者数の急増は確実である。認知症の増加は、個人や介護する家族の生活の質 (QOL) を低下させると共に、現在年間約 4 ~ 5 兆円といわれる認知症関連医療・介護費用の増加に拍車をかける。

認知症予防に関するこれまでの最も優れた学術的成果は、アルツハイマー型認知症のリスク遺伝子である APOE 遺伝子の発見である。その一方で、有病率調査やリスク要因解明のための大規模疫学研究が複数行われている (Biessels et al. Lancet Neurol 2006)。特に注目されている領域は糖尿病との関係で、耐糖能異常がアルツハイマー型認知症、脳血管性認知症のリスク要因であることが解明された。また、高血圧と脳血管性認知症に強い関連性が報告されている。これらの研究は認知症の関連疾患や病態解明を含めた二次予防的な視点である。一次予防に関する研究では、運動の有用性が報告された (Etgen et al. Arch Intern Med. 2010) が、その他の環境・生活習慣の要因 (生活環境、喫煙、飲酒、栄養など) についてはエビデンスが不十分であるため、欧米では新たな大規模疫学研究が開始されている (Norton et al. J Am Geriatr Soc. 2012)。しかしながら、アジアにおける認知症の疫学研究は非常に少ないのが現状である。

日本国内の認知症疫学研究に関しては、有病率調査 (横断研究) が多く行われている。最新の全国調査 (朝田隆 厚生科研報告書 2013) では、各地の 65 歳以上の住民約 5,000 人を対象として精度の高い有病率の推定 (15%) が行われた。一方、認知症のリスク

要因を解明するコホート研究は少ない。久山町研究 (1985 年開始, 65 歳以上, n=1,556) がリスク要因をいくつか報告しており、日本人においても高血圧や糖尿病が認知症発症に関連していることを確認した。日本人の認知症一次予防に有用な研究成果はほとんど見られなかったが、最近、久山町研究から、食習慣が認知症発症に関連する結果を報告し (Ozawa et al. Am J Clin Nutr 2013)、環境や生活習慣をコントロールすることにより認知症を予防し得る可能性を示唆した。このような先行研究結果をふまえ、さらなる環境・生活習慣のリスク要因を解明するために、より大規模な疫学研究をデザインする必要がある。

2. 研究の目的

本研究では、大規模疫学研究 (村上コホート研究, 2011 年開始, 40-74 歳対象) の枠組みにおいて、認知症発症を新たなエンドポイントとして把握し、認知症の環境・生活習慣に関連したリスク要因を解明する疫学研究を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

[デザイン]

コホート研究: ベースラインの断面解析および追跡調査データとの断面解析を含む。

[対象者]

2011 年より新潟県村上保健所管内の村上市、関川村、粟島浦村の 40 から 74 歳の住民 (34,802 人) を対象として、調査への参加に同意した 14,364 人を研究対象者とした。

[ベースライン調査]

村上コホート研究のベースライン調査で、環境・生活習慣の情報を含む自記式調査票の回収を行った。

[追跡調査]

医療機関および介護保険情報から把握した

ベースライン調査以降の認知症新規症例をエンドポイントとして、追跡調査を行った：2011年以降の認知症新規症例を可能な限り漏れなく把握するため、主要医療機関（対象地域および二次保健医療圏の基幹病院および精神科病院にて新規症例調査）と介護保険情報における主治医意見書に記入されている「診断名」および「認知症高齢者の日常生活自立度判定（表1）」を基に新規症例調査を検索した。

表1 認知症高齢者の日常生活自立度判定

ランク	判断基準
	何らかの認知症を有するが、日常生活は家庭内及び社会的にほぼ自立している。日常生活に支障を来たすような症状・行動や意思疎通の困難さが多少見られても、誰かが注意していれば自立できる。
a	家庭外で上記の状態がみられる。
b	家庭内でも上記の状態がみられる。日常生活に支障を来たすような症状・行動や意思疎通の困難さが見られ、介護を必要とする。
a	日中を中心として上記の状態が見られる。
b	夜間を中心として上記の状態が見られる。
	日常生活に支障を来たすような症状・行動や意思疎通の困難さが頻繁に見られ、常に介護を必要とする。
M	著しい精神症状や周辺症状あるいは重篤な身体疾患が見られ、専門医療を必要とする。

認知症によって起きる生活機能障害を評価する尺度であり、要介護認定に用いられているが、「認知症高齢者（痴呆性老人）日常生活自立度判定基準の手引き」によれば、このランクは日常生活における自立の程度を示し、どのようなサービスが提供される必要があるのかを判定するものであり、医学的判定とは必ずしも一致するものではないとされている。

[追加調査]

本研究計画では対象者の認知機能のレベルを考慮した解析ができないことから、村上市在住のコホート研究対象者に認知機能検査を追加調査として行い、解析の補助データとした。認知機能検査は、行政実施の特定健診等の機会あるいは調査のための特設会場を設けて検査ブースを設置し行った。評価は、国際的に利用されている Mini-Mental State

Examination（精神状態短時間検査 [MMSE]）を用い、23点以下（/30点）を認知機能障害として定義した。なお、集計・解析にあたっては、別の研究計画で関川村および栗島浦村でコホート研究対象者に実施された MMSE のデータを合わせたものを用いた。

4. 研究成果

主要医療機関7施設にて、認知症新規症例調査を行った。症例は合計120例で、平均年齢は64.0歳（男性62.9歳、女性64.0歳）であった（表2）。

表2 医療機関の認知症新規症例の状況

		n	%
性別	男性	48	40.0
	女性	72	60.0
年齢	40-49歳	20	16.6
	50-59歳	17	14.2
	60-69歳	33	27.5
	70-79歳	50	41.7
病型	アルツハイマー型	68	56.7
	血管性	2	1.7
	混合型	3	2.5
	レビー小体型	4	3.3
	病型不明	6	5.0
	軽度認知障害	18	15.0
	認知症疑	19	15.8

新規要介護認定者は合計245人で、平均年齢は71.2歳（男性71.0歳、女性71.4歳）であった。介護保険情報の「認知症高齢者の日常生活自立度判定」をもとに新規症例を把握した（表3）。

また、村上コホート研究の参加者のうち関川村在住者（n=2,537）をサブコホートとし、要介護認定者の主治医意見書の診断名調査を実施したが、認知症を診断名に挙げているのはわずかであった。

表3 要介護認定者の新規症例の状況

		n	%
性別	男性	121	49.3
	女性	124	50.6
年齢	40-49 歳	2	0.8
	50-59 歳	10	4.1
	60-69 歳	54	22.0
	70-79 歳	179	73.1
要介護度	要支援 1	45	18.4
	要支援 2	45	18.4
	要介護 1	67	27.3
	要介護 2	38	15.5
	要介護 3	21	8.6
	要介護 4	13	5.3
	要介護 5	16	6.5
	認知症高齢者の日常生活自立度 (主治医意見書より)	自立	99
	a	24	9.8
	b	38	15.5
	a	26	10.6
	b	7	2.9
		12	4.9
	M	3	1.2

村上市在住のコホート研究対象者のうち、調査協力に同意した者に対し、認知機能検査を行った。別の研究計画で実施された関川村および粟島浦村におけるコホート研究対象者の MMSE データを合わせ、解析対象は 1,814 人であった。対象者の平均年齢は 68.5 歳 (標準偏差 6.6) であった。MMSE の平均得点は、男性 27.2 点 (標準偏差 2.5 中央値 28.0) 女性 27.7 点 (標準偏差 2.3 中央値 28.0) であり、MMSE のカットオフ 23 点以下 (/30 点) を認知機能障害としたときの全体の有病率は 6.2% であった。

人口統計学的要因による認知機能障害のオッズ比を表 4 に示した。性別、年齢、および教育レベルは、認知機能障害の有病率と有意に関連していた。

表 4 人口統計学的要因による認知機能障害のオッズ比 (MMSE23 点以下)

	認知機能低下有病率	オッズ比 (95%信頼区間)
性別		P=0.0037
男性	60/733 (8.2%)	1.76 (1.20-2.59)
女性	52/1081 (4.8%)	1 (ref)
年齢		P for trend <0.0001
59 歳以下	3/167 (1.8%)	1 (ref)
60-69 歳	31/809 (3.8%)	2.18 (0.66-7.21)
70-79 歳	78/838 (9.3%)	5.61 (1.75-17.99)
教育歴		P for trend <0.0001
中学校	81/714 (11.3%)	1 (ref)
高校	26/881 (3.0%)	0.27 (0.17-0.44)
大学	4/148 (2.7%)	0.35 (0.12-1.00)
大学以上	1/71 (1.4%)	0.12 (0.02-0.89)
脳卒中既往歴 (自己申告)		P=0.6564
なし	109/1776 (6.1%)	1 (ref)
あり	3/38 (7.9%)	1.31 (0.40-4.33)
糖尿病既往歴 (自己申告)		P=0.5038
なし	102/1681 (6.1%)	1 (ref)
あり	10/133 (7.5%)	1.26 (0.64-2.47)

ref, reference (基準群)。

生活習慣関連の予測変数による、認知機能障害の調整オッズ比に関して、Body mass index (BMI) は認知機能障害と関連しなかった (P=0.6833)。身体活動と運動強度 (METs) スコアでは、最も活動の低い第 1 四分位群を基準として、第 2 四分位群の調整オッズ比が有意に低かった。アルコール消費に関して、全く飲まない群を基準として、1-149 および 150-299 (g ethanol/wk) の群の調整オッズ比は、基準群よりも有意に低かった。嗜好飲料の消費との関連について、緑茶 (P for trend 0.0727) とコーヒー (P for trend 0.3853) は有意ではなかった。

[結語]

医療機関で診断された認知症新規症例収集を行うと共に、追加調査で認知機能検査を

行い、認知機能障害の有無を解析した。その結果、認知機能レベルと性別、年齢、教育歴、および一部の生活習慣が関連していることが明らかになった。本研究では、MMSE で評価された認知機能障害を本解析のアウトカムとして用いた。MMSE は優れたスクリーニングツールであり、日本語で検証されているが、MMSE で評価した認知機能障害は、臨床的に診断可能な認知症だけでなく、軽度認知障害（MCI）および一時的な認知機能低下、本来の低認知機能レベルなどの他のタイプの認知機能障害も含んでいる可能性がある。

現在、認知症の環境・生活習慣リスク要因に関する疫学的なエビデンスは非常に少ないが、本研究デザインは認知症の一次予防に関する基盤情報を提供することが可能である。村上コホート研究はゲノム疫学研究であるため、将来症例が十分に蓄積された際には、環境・生活習慣要因と遺伝要因の相互作用を解析可能となる。

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 0 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

(1) 北村香織, 渡邊裕美, 中村和利. 地域在住中高年者の認知機能と教育歴の関連. 第58回日本老年医学会学術集会, 平成28年6月8日, 石川県立音楽堂 (石川県, 金沢市).

〔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〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

北村 香織 (KITAMURA, Kaori)
新潟大学・医歯学系・助教
研究者番号：80468975

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

()

研究者番号：

(4)研究協力者

()