

■研究・実践の課題（テーマ）

大規模疫学調査による、認知症の発症促進因子および抑制因子の検索に関する研究

■主任研究者 下方浩史

■共同研究者 安藤富士子、大塚礼、葛谷雅文、
島田裕之、吉田英世、森本茂人、中川正法

■研究・実践の目的、方法、結果、考察や提案等の概要

無作為抽出された地域住民を対象とした大規模な疫学調査の15年間の蓄積データと今後の追跡調査データを用い、認知症及び認知機能障害の発症促進因子・抑制因子を横断的および縦断的に明らかにしていく基幹コホート研究、その結果と全国のコホートとの比較検証を行う検証コホート研究、及び予防的介入研究の対象者総計2万人を超える3つの研究を実施し、中高年期における認知症予防、認知機能の維持のための新たなストラテジーの開発を目指した。

基幹コホート研究（NILS-LSA）

1. 国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断研究(NILS-LSA)のデータ整備

NILS-LSA の対象は国立長寿医療研究センター周辺(愛知県大府市および知多郡東浦町)の地域住民からの無作為抽出者(観察開始時年齢 40~79 歳)である。調査内容資料の郵送後、参加希望者に調査内容に関する説明会を開催し、文書による同意(インフォームドコンセント)の得られた者を対象としている。専用の調査センターにて1日7名、1年間で1,100~1,200人について以下の老化関連要因の検査調査を行い、2年ごとに追跡観察を行ってきた。追跡中のドロップアウトは、同じ人数の新たな補充を行い、定常状態として約2,400人のコホートとした。平成9年からの15年間、7回の調査で追跡された地域住民は総計3,983人であり、延べ16,338件であった。NILS-LSA は H24 年度、第7次調査で学際的調査は終了した。平成25年度には、終了した第7次調査のデータ整備を行い、調査内容及び性年齢別の平均値など、その内容を修正・整備しホームページに掲載した(<http://www.ncgg.go.jp/cgss/organization/nils-lsa.html>)。NILS-LSA では今までにも老化・老年病と遺伝子との関連研究(association study)を行ってきたが、第1次調査から第3次調査参加者2,948人についてゲノムワイド(24,4770のエクソーム多型)のタイピングを終了した。

2. 認知機能追跡調査の実施

認知症及び認知機能に関する調査を中心とした NILS-LSA 追跡調査の準備を進め、H25 年 10 月から、週 3 日ないし 4 日、1 日 6 名の検査を開始した。検査項目は頭部 MRI、既往歴、生活習慣、認知機能検査、握力、歩行速度などである。平成 28 年 2 月上旬に全対象者(2,000 名超)の調査を終了する見込みである。

3. 認知症及び認知機能障害に関する解析

1) 知能の加齢変化と修飾因子

知能のいろいろな側面での加齢変化、性差などを横断的及び縦断的に検討した。その結果、人生初期の教育経験は高齢期の知能が高いという横断的な関連を示すものの、縦断的な知能低下を抑制する効果は持たず、むしろ急激な低下を引き起こす可能性が示された。また、経験への開放性は、高齢期の知能の低下を抑えるような影響を及ぼすこと、高齢期の抑うつはその後の知能低下を促進させることなどが明らかになった。

2) 横断的検討

認知機能障害の発症促進因子・抑制因子について NILS-LSA 第 7 次調査の結果から認知機能との関連について網羅的に検討した。医学的要因ではメタボ関連疾患やメタボ関連血液所見は有意な関連を示さず、ADL の低下、視力・聴力障害、脳血管障害の既往が認知機能障害保有の関連要因として示唆された。社会心理学的な要因の検討では周囲からのサポートを受けながら、余暇や趣味を楽しむことが認知機能低下予防につながる可能性が示された。栄養では緑黄色野菜、カリウム、ベータカロテン、ビタミン K、ビタミン B6、水溶性食物繊維の摂取量が少ないことが、また鉄摂取量が多いことが認知機能障害と関連していた。

3) 縦断的検討

認知症リスク要因について特に血液検査所見ならびに頭部 MRI 所見の縦断解析を行った。前期高齢者と後期高齢者とでは危険因子が異なり、後期高齢者では血清アルブミン・マグネシウム低値、空腹時インスリン・シアル酸高値、脳白質病変が認知症発症の危険因子であることが明らかになった。特に無症候性の白質病変は 12 年後までの認知症発症のオッズ比が 2.88 と高値であった。また、疾病調査、健康障害(視力障害、難聴、尿失禁など)、ADL の低下、飲酒、喫煙、身体活動などの生活習慣、体格、頸動脈及び眼底動脈の硬化性変化、血圧などの医学・身体的な要因と認知機能との関連についての縦断的検討を行い認知機能障害の危険因子を抽出することを目標とした。喫煙や飲酒、一日歩数や身体活動量は認知症発症と有意な関連は示さなかったが、歩行速度や閉眼片足立ち時間、難聴や認知症の家族歴、老研式活動能力指標の低下、特に知的能動性の低下、うつ傾向は認知症発症と有意な関連を示し、体力低下、難聴、認知症の家族歴、知的能動性の低下、うつ傾向を示す者は認知症ハイリスクグループと考えられた。

認知機能低下に関連する食生活要因および、鎖長別の脂肪酸摂取量と認知機能得点低下リスクの関連を縦断的に検討したところ、高年女性において、穀類摂取量は認知機能得点低下リスクを上昇させる可能性と、乳類摂取量はリスクを抑制しうる可能性が示唆された。すなわち、脂質摂取量が低く、穀類中心の食生活を営む者で認知機能低下リスクが上昇することを見出した。また高年男女において、酪酸やオクタン酸などの短中鎖脂肪酸摂取は長鎖脂肪酸には認められなかった認知機能低下抑制効果を有することを報告した。栄養の総合的解析として、個々の食品や栄養素ではなく、食品摂取の多様性に着目し、認知機能得点低下リスクの関連を検討した。その結果、食品摂取の多様性が高いことがその後の認知機能低下を抑制することを見出した。年代別の検討では、特に 70 歳代の女性でこの影響が強く、高齢期でも食生活改善により認知機能低下を抑制できる可能性を示す結果を得た。

検証コホート研究

1) 都市近郊住民コホート(愛知コホート):都市近郊在住の高齢者を対象としたコホート研究で、MCI を有する高齢者は知的な活動を実施していない者が多く存在し、特に複数の認知機能の低下を持つ者においてその傾向が高いことを明らかにした。4年後の MMSE の低下に対して有意に関連した要因は、年齢、教育年数、脂質異常症であった。

2) 離島及び過疎地域住民コホート:鹿児島県奄美大島 K 町及び京都府丹後半島の住民への調査で、神経心理調査により MMSE では検出できない早期の注意・遂行機能低下の検出を行うことができた。

3) 農山村地域住民コホート(秋田コホート):10 年間の追跡データで知的能動性が非自立であることがその後の認知機能低下の要因であることが示された。さらに認知機能低下の抑制因子は、牛乳の摂取頻度が高いこと、趣味をよく行うことであり、一方、認知機能低下の促進因子としては、総コレステロールが低いこと、喫煙をすること、

睡眠時間が長いことがあげられた。

4) 地域行政コホート(内灘町コホート): 認知症介護予防対象者には生活機能基本チェックシートの「認知機能低下 (>1/3)」例がふさわしいこと、認知症による要支援要介護認定のうち相当数が、糖尿病治療例のうち HbA1c <6.0%に至る過治療に起因する可能性があること、また、一人暮らしが認知症のリスクになることなどがわかった。

仮想 RCT 研究

班員に依頼した離島・過疎地地域住民コホートでの RCT による予防介入研究は、対象者を集めることが困難であったため実施ができなかった。このため NILS-LSA のデータを用いて、認知症予防のための仮想 RCT を実施した。 RCT による介入研究は、介入群と対照群の設定、募集、無作為割付、数ヶ月間から数年間の介入の実施、評価などの作業に、多数のスタッフの参加と膨大な費用が必要である。さらに、対照群では、トライアルに参加したのに適切な介入が受けられず、認知症や認知機能障害が進行する可能性があるという倫理的な問題もある。このため、詳細な背景データの蓄積されている住民コホートの縦断的データを用いて、仮想 RCT を Propensity Score の手法により行い、介入効果を明らかにする方法が、近年利用されてきている (Tinetti ME, et al, JAMA Intern Med 2014 など)。本研究では、NILS-LSA 参加者から、医学検査所見、心理社会的背景、生活習慣などの背景因子から求められた Propensity Score が一致するように対照群と介入群を設定して 1:1 のマッチングを行い、2 年後の MMSE をエンドポイントとした仮想 RCT を行った。身体活動では総身体活動量が 2000 mets・min/day 以上であると 2 年後に MMSE が 23 点以下となるオッズ比が 0.32 (95%CI: 0.14-0.71) となった。脂質摂取量が 1 日 50g 以上でオッズ比が 0.46 (95%CI: 0.22-0.26)、カルシウム摂取量が 1 日 700mg 以上でオッズ比が 0.33 (0.13-0.84)、マグネシウム摂取量が 1 日 400mg 以上でオッズ比が 0.11 (0.01-0.88)、分岐鎖アミノ酸のバリン摂取量が 1 日 4g 以上でオッズ比が 0.43 (0.21-0.91)、豆類摂取量が 1 日 100g 以上でオッズ比が 0.31 (0.10-0.94) などの結果が得られた。

統合解析

基幹コホート、検証コホートのデータを用いて認知症の発症抑制因子、発症促進因子に関するメタ解析を行った。対象は、①「国立長寿医療研究センター・老化に関する縦断的研究 (NILS-LSA)」の 1997 年からの第 1 次調査から第 7 次調査までの参加者で、認知症のない 40 歳～79 歳の男女 1,473 人 (NILS-LSA)、②2011 年からベースライン調査が行われ、今年度に第 2 回調査が実施された愛知県の 65 歳以上の都市近郊住民のコホートの 542 人 (愛知コホート)、③1996 年と 2001 年にベースライン調査が行われ 2011 年に再度調査が行われた秋田県の農山村地域在住高齢者 195 人 (秋田コホート)、④2008 年度の石川県内灘町の高齢者健診および生活機能調査受診者で、その後行政によって追跡されている 65 歳以上の男女 1,078 人 (内灘町コホート) の全国の 4 つコホート、合計 3,288 名である。メタ解析の結果から、認知症の予防には、教育を受けること、脳卒中、糖尿病、心臓病の予防、抑うつを防ぐこと、日常の生活活動能力を高く保っておくこと、筋力を保つことなどが重要であることが明らかとなった。

認知症予防法のあり方への提言 (添付資料)

本研究の成果から、高齢になっても認知機能を維持し、支援や介護を受けることなく社会参画が可能な人口をできる限り増加させることを目標とした認知症予防法のあり方への提言を作成した。

(資料)

認知症予防法のあり方への提言

「大規模疫学調査による、認知症の発症促進因子および抑制因子の検索に関する研究」の成果から

アルツハイマー病など根本的な治療法のない疾病がおもな原因である認知症は、進行してしまえば治療は難しい。認知症の対策には何よりも予防が重要である。動脈硬化が原因である血管性認知症だけでなく、アルツハイマー病も生活習慣病のひとつであり、認知症の予防のためには、生活習慣の改善など認知症の発症を抑制する因子の積極的な介入によるポピュレーションアプローチと、認知症の発症を促進する因子を持つ認知症ハイリスクグループを早期に発見して、早期に予防や治療などの介入を行うハイリスクアプローチが必要である。

本提言では、「大規模疫学調査による、認知症の発症促進因子および抑制因子の検索に関する研究」の成果から、認知症予防に有効な介入方法と、認知症のハイリスクグループの具体的な内容、ハイリスクグループ発見のための認知症予防健診や認知症関連項目を含んだ高齢者健診の実施を、認知症予防の戦略として提示する。

目標

高齢になっても認知機能を維持し、支援や介護を受けることなく社会参画が可能な人口をできる限り増加させることを目標とする。

認知症ハイリスクグループの発見

高齢者健診、認知症予防健診、高齢者ドック等で、認知症のハイリスクとなる者を早期に発見し、早期に予防のための介入を行う。本研究で明らかになった認知症発症促進因子から、認知症となる危険の大きいハイリスクグループは以下の者を含む群と判断される。

- 1) アポ E4 多型をもつ者、認知症の家族歴を有する者
- 2) 軽度認知機能低下 (MCI) の者
- 3) 脳卒中、糖尿病、心臓病を有する者
- 4) 教育年数の短いもの (9 年以下)
- 5) 難聴を有する者
- 6) ADL の低下している者
- 7) 握力が男性 26kg 未満、女性 18kg 未満である者
- 8) 抑うつのある者

高齢者健診・認知症予防健診

認知症ハイリスクグループの早期発見を目指すための健診を認知症予防健診として実施するか、高齢者健診のなかに以下のような認知症リスク評価項目を加える。

- 1) 基本チェックリストの活用 (抑うつ、認知機能低下)
- 2) 高次生活機能 (知的能動性、社会的役割、手段的自立) の評価
- 3) 認知症の要因となる疾患の発見
 - ・尿糖、随時または空腹時血糖値による糖尿病のスクリーニング
 - ・心電図による虚血性心疾患などの心臓病のスクリーニング
 - ・血圧測定

4) 身体機能検査

- ・握力測定
- ・開眼片足立ち
- ・歩行速度

5) 簡易聴力検査

6) 2次スクリーニング

- ・認知症スクリーニング検査(MMSE)、抑うつスクリーニング検査(CES-D または GDS)を実施
- ・認知症が疑われる場合には、専門医を受診し、頭部 CT、頭部 MRI、PET などによる診断を行う

日常生活習慣の改善による認知症予防

本研究で明らかとなった認知症発症抑制因子による、身体活動、栄養、心理の3つの分野からの総合的なアプローチによる日常生活の改善を目指す。専門家チームによる多面的アプローチが必要となる。

1) 身体活動からのアプローチ

- ・歩行、身体活動をなるべく多くするように心がける
- ・とくにスポーツなど生きがいにつながる余暇身体活動を行う
- ・日常生活の基本的な能力を維持する

2) 栄養からのアプローチ

- ・乳製品、緑黄色野菜、豆類の摂取を増やすようにする
- ・毎日、なるべく多くの種類の食品の摂取を摂取する
- ・栄養素のうちマグネシウム、カルシウム、分岐鎖アミノ酸の摂取を増やすようにする

3) 心理的アプローチ

- ・生きがい支援を積極的に行う
- ・抑うつの要因を除き、抑うつにならないように心がける
- ・ボランティア活動など社会参画と、その支援を行う
- ・気力・活力の増進を目指す