

認知症のコホート研究

— 久山町研究 —

清原 裕

抄 録

1. 福岡県久山町の認知症疫学研究の成績では、2000年代にはいり認知症、とくにアルツハイマー病（AD）の有病率が人口の高齢化を超えて上昇した。
2. 久山町における追跡調査では、高血圧は血管性認知症（VaD）発症の、糖尿病はAD発症の危険因子であった。
3. 運動はADおよびVaDのリスクを有意に減少させることが報告されている。
4. 野菜が豊富な日本食に乳製品を加えた食事パターンは認知症のリスクを低減させた。

Key words : 久山町研究, 血管性認知症, アルツハイマー病, 危険因子, 防御因子

はじめに

わが国では、高齢人口の増加とともに認知症患者の数が急増している。厚生労働省が行った全国調査の成績によれば、2012年の時点で認知症高齢者の数は462万人に達していると推計されている。認知症の原因はさまざまであるが、最も頻度の高いアルツハイマー病（Alzheimer's disease ; AD）をはじめとして、その多くの病型は成因がまだ十分に解明されておらず、治療法も確立されていない。このような現状のなかで認知症を予防しその社会的負担を軽減するうえで、コホート研究を主体とした疫学調査によって一般住民における認知症の実態を把握し、その危険因子・防御因子を明らかにすることが有効である。しかし、認知症はこれまで社会的にあまり注目されなかった疾患であったこともあり、精度の高い認知症の疫学調査はわが国のみならず世界的にみても数が少ない。

福岡県久山町では、長年にわたり精度の高い生活習慣病の疫学調査（久山町研究）が行われている。本稿では、久山町研究の一環として行われている認知症のコホート研究の成績より、地域住民における高齢者認知症の有病率の時代的推移を明らかにし、次いでその危険因子・防御因子について検討する。

I. 久山町研究とは

福岡県久山町は福岡市の東に接する人口約8,400人の比較的小さな町である。この町の年齢・職業構成は、1961年の調査開始時から現在まで日本の平均レベルで推移している。また、住民の栄養摂取状況も国民健康・栄養調査の成績とよく一致しており、現在に至っている。つまり、久山町住民は日本人の標準的なサンプル集団といえる。

久山町研究は、脳卒中の実態調査として始まった疫学調査であるが、現在では多くの生活習慣病を研究対象としている。そのなかで、これまで1985年、1992年、1998年、2005年、2012年の

表1 認知症の病型別有病率の時代的变化(久山町4集団, 65歳以上)

	調査年				傾向性 <i>p</i>
	1985年 (<i>n</i> = 887)	1992年 (<i>n</i> = 1,189)	1998年 (<i>n</i> = 1,437)	2005年 (<i>n</i> = 1,566)	
全認知症					
例数	59	68	102	195	
粗有病率 (%)	6.7	5.7	7.1	12.5	
性・年齢調整有病率 (%)	6.0	4.4	5.3	8.3	0.002
血管性認知症					
例数	21	22	25	51	
粗有病率 (%)	2.4	1.9	1.7	3.3	
性・年齢調整有病率 (%)	2.3	1.5	1.5	2.5	0.82
アルツハイマー病					
例数	12	21	49	96	
粗有病率 (%)	1.4	1.8	3.4	6.1	
性・年齢調整有病率 (%)	1.1	1.3	2.3	3.8	< 0.001
その他・病型不明					
例数	26	25	28	48	
粗有病率 (%)	2.9	2.1	1.9	3.1	
性・年齢調整有病率 (%)	2.6	1.7	1.5	2.0	0.26

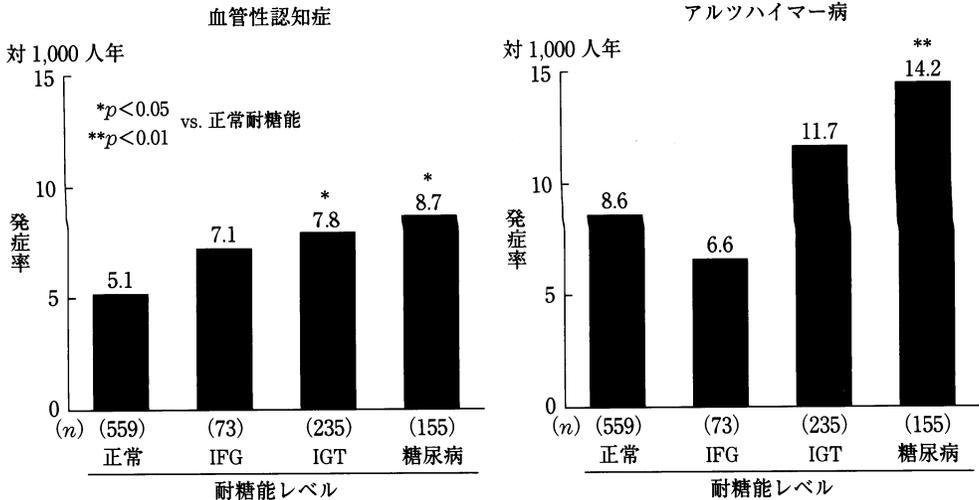
計5回、65歳以上の全住民を対象とした認知症の有病率調査も行った。各調査の受診率はそれぞれ95% (受診者887人)、97% (1,189人)、99% (1,437人)、92% (1,566人)、94% (1904人)といずれも高く、この調査は認知症の悉皆調査といえる。すべての調査はほぼ同一の2段階方式の調査法によって行われ、第1段階のスクリーニング調査では各対象者を直接面接し、長谷川式簡易知能評価スケール(HDS)やMini-Mental State Examination(MMSE)などの神経心理テストを用いて知的レベルを評価した¹⁰⁾。認知症が疑われる者に対して2次調査を行い、家族・主治医からの病歴聴取と神経・理学的所見より、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition(DSM-III)あるいはDSM-III Revised(DSM-III-R)によって認知症の有無、重症度、病型を判定した。さらに、この有病率調査を受診した者を全員追跡し(追跡率99%以上)、非認知症例については認知症の発症率および危険因子・防御因子を明らかにするとともに、認知症例については病型の再評価および予後を検討している^{3,7)}。

追跡調査におけるADの診断はNational Insti-

tute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association(NINCDS-ADRDA)の診断基準⁵⁾を、血管性認知症(vascular dementia; VaD)の診断はNational Institute of Neurological Disorders and Stroke and Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences(NINDS-AIREN)⁹⁾の診断基準を、レビー小体型認知症(dementia with Lewy bodies; DLB)の診断はDLB国際ワークショップ第3回報告の改訂版コンセンサスガイドライン⁴⁾をそれぞれ用いている。この疫学調査はわが国を代表する本格的な認知症の長期コホート研究である。

II. 認知症有病率の時代的推移

久山町研究では、これまで1985~2005年までの認知症有病率の時代的推移を報告している。その成績によれば、全認知症の粗有病率は1985年の6.7%から1992年の5.7%にやや減少傾向を示したが、その後1998年の7.1%から2005年の12.5%まで有意に上昇した(表1)¹⁰⁾。直近の2012年の調査では、その有病率はさらに17.9%まで増



IFG：空腹時血糖異常，IGT：耐糖能異常

図1 耐糖能レベル別 (WHO 基準) にみた病型別認知症の発症率 (久山町男女1,017人, 60歳以上, 1988~2003年, 性・年齢調整)

加した。つまり、最近の高齢者では5.6人に1人が認知症を有するといえる。性・年齢調整後の全認知症の有病率も同様の傾向を示した。したがって、認知症有病率は人口の高齢化を超えて (年齢調整しても) 上昇していると考えられる。

認知症の病型別にみると、VaDの粗有病率は1985年2.4%、1992年1.9%、1998年1.7%、2005年3.3%、2012年3.0%と大きな変化はなかった。一方、ADの粗有病率は1985年の1.4%から2005年の6.1%に上昇して2012年には12.3%となり、この間約9倍有意に増えた。その他の原因によるものと病型不明を合わせた認知症の有病率はVaDと同じパターンを呈していた。つまり、時代とともに増加しているのはADのみといえる。

Ⅲ. 認知症の危険因子および防御因子

わが国の認知症の要因を明らかにしてそれを予防につなぐために、久山町のコホート研究において高齢者認知症の危険因子および防御因子を検討した。

1. 糖代謝異常

近年、海外の追跡研究より糖尿病と認知症との関係を検討した成績が報告されているが、その知

見は一定していない。そこで日本人における両者の関係を明らかにするために、1988年の久山町の健診で75g経口糖負荷試験を受けた集団のうち、認知症のない60歳以上の高齢住民1,022人を15年間追跡した成績で、追跡開始時の耐糖能レベル (WHO (世界保健機関) 基準) と認知症発症率との関係を性・年齢調整して検討した。

その結果、VaDおよびADの発症率は耐糖能レベルの悪化とともに上昇し、VaD発症率はすでに耐糖能異常 (impaired glucose tolerance ; IGT) のレベルから、AD発症率は糖尿病レベルで有意に高かった (図1)⁷⁾。多変量解析で他の危険因子を調整すると、耐糖能レベルとVaDの発症リスクとの間の有意な関係は消失したが、ADのリスクは糖尿病レベルで2.1倍有意に高かった。つまり、糖尿病/IGTは、主に高血圧など合併する他の危険因子を介してVaDのリスクを上昇させるのに対して、ADとは独立した有意な関係にあるといえる。近年、わが国では糖尿病が急増しているが、それが認知症、とくにADの有病率上昇の背景にあることがうかがえる。

それではどの血糖レベルから認知症のリスクは上昇するのであろうか。この問題を明らかにする

表2 血糖レベル別にみた認知症発症のハザード比 (久山町男女1,017人, 60歳以上, 75g 経口糖負荷試験施行, 1988~2003年, 多変量調整)

血糖レベル (mg/dl)	血管性認知症		アルツハイマー病	
	ハザード比	p 値	ハザード比	p 値
空腹時血糖レベル				
≤ 99	1.00 (対照)		1.00 (対照)	
100~109	1.19	0.58	1.11	0.68
110~125	1.48	0.24	0.99	0.72
≥ 126	0.99	0.99	1.41	0.32
	傾向性 p=0.49		傾向性 p=0.58	
糖負荷後2時間血糖レベル				
≤ 119	1.00 (対照)		1.00 (対照)	
120~139	1.14	0.73	1.49	0.17
140~199	1.38	0.34	1.87	0.02
≥ 200	2.66	0.01	3.42	< 0.001
	傾向性 p=0.02		傾向性 p<0.001	

調整因子：性, 年齢, 学歴, 高血圧, 脳卒中既往歴, 心電図異常 (左室肥大, ST 低下, 心房細動), BMI, 腹圍/腰圍比, 血清総コレステロール, 喫煙, 飲酒, 余暇時の運動

ために, 認知症の発症リスクが上昇する血糖レベルを検証した. 上記の集団を空腹時血糖値と糖負荷後2時間血糖値のレベルでそれぞれ4群に分けて認知症発症のハザード比を他の危険因子を調整して求めた. その成績によると, 空腹時血糖レベルと VaD および AD 発症との間に明らかな関連は認めなかった (表2)⁷⁾. 一方, 両病型の発症リスクは糖負荷後2時間血糖レベルの上昇とともに増加し, 糖負荷後2時間血糖値 120 mg/dl 未満のレベルに比べて, VaD の発症リスクは 200 mg/dl 以上の糖尿病レベルで, AD の発症リスクは 140~199 mg/dl の IGT レベルから有意に高かった. つまり, VaD に比べて, より低い血糖レベルから AD のリスクが上昇し始めると考えられる. 糖負荷後2時間血糖値は, 食後高血糖によって引き起こされる酸化ストレスやインスリン抵抗性のよい指標であり, 動脈硬化と密接に関連するといわれているが, 認知症発症においても重要な役割を演じているといえよう.

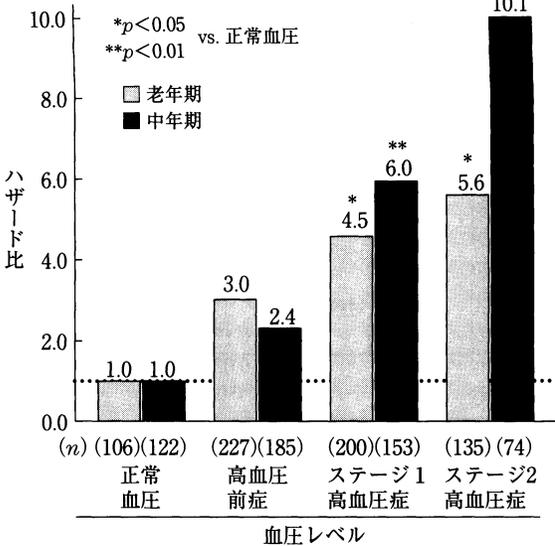
高血糖や糖尿病は, 脳動脈硬化の進展や微小血管病変の形成, 糖毒性による酸化ストレスの増大や終末糖化産物の産生, さらにはインスリン代謝の障害などさまざまな機序を介して VaD および AD の発症にかかわると考えられている.

2. 高血圧

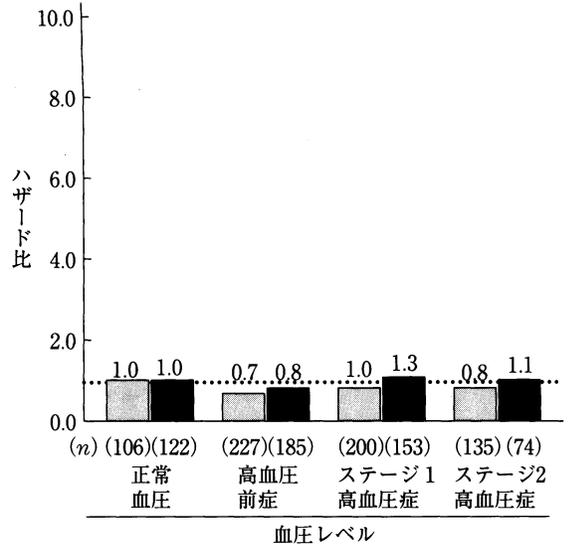
海外の追跡研究では, 老年期の高血圧が AD 発症のリスクを高めるという成績はほとんど見当たらないが, 中年期の高血圧と老年期の AD 発症のリスクの間に有意な関係があるとする報告がわずかながら存在する. また, 老年期および中年期高血圧と VaD の関係をみた成績も意外と少ない. この問題を日本人で検証するために, 久山町における追跡研究の成績より, 老年期および中年期血圧レベルと老年期の認知症発症との関係を検討した. 1988年に設定した集団のうち65~79歳の対象者668人について, 追跡開始時 (老年期) の血圧レベル (The Seventh Report of the Joint National Committee (JNC-VII), アメリカ高血圧合同委員会の第7次報告書) 別に追跡17年間の VaD および AD 発症のハザード比を求めた.

他の危険因子を調整した多変量解析では, VaD 発症のハザード比は老年期血圧レベルの上昇とともに高くなり, 正常血圧 (< 120/80 mmHg) に対してステージ1高血圧症 (140~159/90~99 mmHg) の血圧レベルから有意差が認められた (図2)⁶⁾. また, この集団が15年前の健診を受診した際の血圧値 (中年期血圧レベル) の上昇も老年期における認知症発症の有意な危険因子であっ

血管性認知症



アルツハイマー病



老年期：1988～2005年，久山町男女668人，65～79歳，中年期：1973～2005年，534人
調整因子：性，年齢，学歴，降圧薬服用，糖尿病，血清総コレステロール，BMI，慢性腎臓病，脳卒中既往歴，喫煙，飲酒

図2 老年期および中年期血圧レベル別にみた認知症発症のハザード比（多変量調整）

たが，そのリスクは老年期血圧レベルより急峻に上昇した。しかし，中年期および老年期血圧レベルとAD発症の間には明らかな関連は認めなかった。

つまり，老年期のみならず中年期の高血圧は老年期におけるVaD発症の危険因子であり，中年期からの厳格な高血圧管理が老年期のVaD発症を防ぐうえできわめて重要といえる。

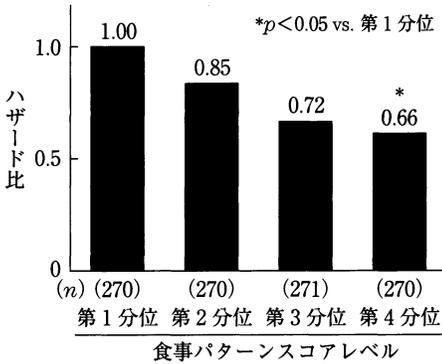
3. 運動

久山町研究は，1995年に世界に先駆けて，余暇時あるいは仕事中の運動がAD発症のリスクを低下させることを報告した（ハザード比0.2）¹¹⁾。その後，海外の追跡研究でこの成績が検証され，今日運動が認知症の有意な防御因子であることは定説となっている。最近のメタ解析より，運動はADのリスクを45%減少させることが報告されており²⁾，VaDについても同様の成績が認められる¹⁾。今後，認知症予防に最も効果的な運動の種類や量を明らかにしていく必要がある。

4. 食事性因子

近年，地中海式食事法（オリーブオイル，穀物，野菜，果物，ナッツ，豆，魚，鶏肉を中心とした食事に少量のワイン）は，ADのリスクを40%ほど減少させるという海外の追跡研究の成績がわずかながら散見される。しかし，食文化はそれぞれの民族や国によって違いがあり，有益とされる海外の食生活をそのままわが国に持ち込むことはなかなかできない。そこで，1988年に久山町の健診で食事調査を受けた認知症のない60～80歳の1,006人を対象とした追跡研究において，わが国の地域住民が有するさまざまな食事パターンのなかで認知症発症に影響を与えるものを検討した。

はじめに追跡開始時の食事調査において，これまで認知症と関係があると報告されている栄養素と関連する食事パターンを縮小ランク回帰法により抽出した。その結果，求められたいくつかの食事パターンのうち，大豆・大豆製品，緑黄色野菜，淡色野菜，海藻類，牛乳・乳製品の摂取量が多く，米の摂取量が少ないという食事パターンが，認知



調整因子：性，年齢，教育歴，高血圧，糖尿病，血清総コレステロール，BMI，脳卒中既往歴，喫煙，運動，エネルギー摂取量

図3 食事パターンレベル別にみた全認知症発症のハザード比(久山町男女1,006人，60～80歳，1988～2005年，多変量調整)

症に関連する可能性のある栄養素と最も強い相関を示した⁸⁾。この食事パターンには，果物・果物ジュース，イモ類，魚の摂取量が多く，酒の摂取量が少ないという傾向もみられた。

次に，この食事パターンのスコアで対象者を4等分して15年間追跡し，認知症発症に対する影響を多変量解析で他の危険因子を調整して検討した。その結果，これらの食品を多く摂取している群ほど全認知症の発症リスクが有意に低かった(図3)⁸⁾。病型別にみると，この関係はVaDおよびADでも認められた。

減らすとよい食品となった米を単品でみると，その摂取量と認知症発症との間に明らかな関連は認めなかった。一定の摂取カロリーのなかで，米(ごはん)の摂取量が多いほど予防効果がある他の食品(おかず)の量が減ってしまうので，このようなパターンが出たものと思われる。主食(米)に偏らず，上記の主菜・副菜をしっかりと摂ってバランスのよい食事を心がけることが認知症のリスクを減らすうえで有効と考えられる。

おわりに

久山町の認知症の疫学調査では，糖尿病/IGTは主にAD発症の，高血圧はVaD発症のリスク

上昇と密接な関連が認められた。時代とともに認知症，とくにADの有病率が着実に上昇しており，糖代謝異常の増加がその要因であることが示唆される。認知症を予防するには，高血圧の早期発見・早期管理を徹底するとともに，増え続ける糖尿病を含む糖代謝異常を適切に管理・予防することが重要な課題になったといえる。久山町研究は運動や食事性因子など認知症のリスクを減らす生活習慣についても明らかにしてきたが，今後日本人の認知症の危険因子・防御因子の全体像がより明確になると，超高齢社会を迎えたわが国がかかえる認知症の負担の軽減につながると期待される。

文 献

- 1) Aarsland D, Sardaahae FS, Anderssen S, Ballard C ; Alzheimer's Society Systematic Review group : Is physical activity a potential preventive factor for vascular dementia? ; A systematic review. *Ageing Ment Health*, **14** : 386-395 (2010).
- 2) Hamer M, Chida Y : Physical activity and risk of neurodegenerative disease ; A systematic review of prospective evidence. *Psychol Med*, **39** : 3-11 (2009).
- 3) Matsui Y, Tanizaki Y, Arima H, Yonemoto K, et al. : Incidence and survival of dementia in a general population of Japanese elderly ; The Hisayama Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **80** : 366-370 (2009).
- 4) McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, et al. : Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies ; Third report of the DLB consortium. *Neurology*, **65** : 1863-1872 (2005).
- 5) McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, et al. : Clinical diagnosis of Alzheimer's disease ; Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, **34** : 939-944 (1984).
- 6) Ninomiya T, Ohara T, Hirakawa Y, Yoshida D, et al. : Midlife and late-life blood pressure and dementia in Japanese elderly ; The Hisayama Study. *Hypertension*, **58** : 22-28 (2011).
- 7) Ohara T, Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, et al. : Glucose tolerance status and risk of dementia in the community ; The Hisayama Study. *Neurology*, **77** :

-
- 1126-1134 (2011).
- 8) Ozawa M, Ninomiya T, Ohara T, Doi Y, et al.: Dietary patterns and risk of dementia in an elderly Japanese population ; The Hisayama Study. *Am J Clin Nutr*, **97** : 1076-1082 (2013).
- 9) Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, et al.: Vascular dementia ; Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN international workshop. *Neurology*, **43** : 250-260 (1993).
- 10) Sekita A, Ninomiya T, Tanizaki Y, Doi Y, et al.: Trends in prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia in a Japanese community ; The Hisayama Study. *Acta Psychiatr Scand*, **122** : 319-325 (2010).
- 11) Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, Ohmura T, et al.: Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population ; The Hisayama Study. *Neurology*, **45** : 1161-1168 (1995).