

令和 3 年 6 月 21 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17H04121

研究課題名(和文) 要介護認知症の介入可能な促進・抑制因子解明のための大規模コホート共同研究

研究課題名(英文) A Collaborative cohort study for identification of changeable risk and preventive factors for disabling dementia

研究代表者

山岸 良匡 (Yamagishi, Kazumasa)

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：20375504

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,400,000円

研究成果の概要(和文)：これまでに主に循環器疾患の追跡実績のある7つの地域コホート研究において、介護認定情報を用いた認知症追跡システムを新たに導入し、認知症の介入可能な促進・抑制因子を迅速かつ効率的に探求する追跡研究を行った。これらの予備的なメタ解析を行い、収縮期・拡張期血圧、糖尿病、心房細動および喫煙が要介護認知症発症と関連することを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

要介護認知症をエンドポイントとした縦断的な分析を行うことにより、認知症予防に関する新しい知見が得られ、超高齢化社会における保健指導を行う上での新たなエビデンスを得る。

研究成果の概要(英文)：We conducted a prospective study to rapidly and efficiently explore risk and preventive factors of disabling dementia using a dementia follow-up system based on data of the long-term care insurance system in seven regional cohort studies. As a result of preliminary meta-analyses, blood pressure, diabetes, atrial fibrillation and smoking were found to be associated with the incidence of dementia.

研究分野：社会健康医学

キーワード：疫学研究 コホート研究 要介護認知症 予防

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

わが国の認知症高齢者の数は平成 24 年時点で 462 万人と推計されており、高齢化によりさらに増加することが見込まれる。認知症予防はわが国喫緊の課題であり、政府が平成 26 年に策定した認知症施策推進総合戦略(新オレンジプラン)においても認知症の発症予防を推進する方針が明確に打ち出された。認知症の一次予防に関する情報は国民、保健医療担当者の双方から切望されているにも関わらず、日本人でのエビデンスは極めて限られており、また認知症の予防に資するエビデンスの基礎となるコホート研究も、国内外を問わずまだ十分でなかった。

申請者はそれまで本研究対象集団の一つである CIRCS 研究のうちの 2 地域(対象人口約 5000 人)において、介護保険のデータを用いて認知症を疫学的に診断し追跡する研究手法を開発してきた。平成 21 年からは申請者を代表とする研究班を組織して、要介護認知症の介護保険認定情報を用いた疫学診断基準を策定し、その妥当性を検証した(精神科医の診断に対し、感度 83%、特異度 92%)(Noda, Yamagishi et al. Geriatr Gerontol Int 2018)。これにより、それ以前に公表した喫煙(Ikeda, Yamagishi, et al. Cerebrovasc Dis 2008)に加え、血清中の C 反応蛋白(Chei, Yamagishi, et al. Atherosclerosis 2014)、コエンザイム Q10(Yamagishi, et al. Atherosclerosis 2014)、脂肪酸(Yamagishi, et al. Clin Nutr. 2017)、眼底変化(Jinnouchi, Yamagishi, et al. J Atheroscler Thromb 2016)などと要介護認知症との関連について分析、公表を行ってきた。しかしながら、これら 2 地域 5000 人を追跡する方法ではサンプルサイズが十分でなく、詳細な分析ができないのが難点であった。この問題を解決するため、われわれが開発した認知症追跡システムを、上記 2 地域以外のコホートに拡大したコンソーシアムを構築することを着想するに至った。これにより 10 万人規模での分析が可能となり、従来よりも小さいながらも有用な認知症の促進因子や抑制因子を検出することが可能となる。

研究開始時点では、上述の通り、CIRCS の秋田と茨城の 5000 人においては、コホートと認知症追跡システムが構築されていた。これを他のコホートにも適用して、全体として 10 万人規模に拡大することにより、これまでに分析できなかった認知症の新しい促進因子・抑制因子(古典的要因、生活習慣、生理・生化学的要因)を探求する。それぞれのコホートは、ベースライン情報やその時期、年齢構成、追跡期間等の条件が異なるため、基本的にはそれぞれのコホート別に解析を実施するが、可能なものについては、メタ解析を行うことを計画した。

### 2. 研究の目的

これまでに主に循環器疾患の追跡実績のある 7 つの地域コホート研究において、介護認定情報を用いた認知症追跡システムを新たに導入し、認知症の介入可能な促進・抑制因子を探求する追跡研究を行う。7 つの研究はいずれもコホート運営の経験豊富な疫学研究者によって運営されており、合計対象人数はコホートとして 10 万人規模と過去最大規模となる。それぞれのコホート研究のベースライン時のデータや、生理・生化学的バイオマーカーなどを網羅的に解析するとともに、可能なものについてはメタ解析を行うこととした。

### 3. 研究の方法

#### (1) 研究対象集団

7 つのコホートにおいて、介護認定データに基づく認知症追跡システムを導入し、それぞれの研究のベースラインデータと突合することにより、要介護認知症発症の追跡研究を行った。具体的には、CIRCS の秋田と茨城に加えて、茨城の別の自治体、栃木、群馬、千葉、大阪、愛媛の各地域と、茨城県内の大規模コホートの合計約 10 万人である。さらに、2005 年に追跡が終了した CIRCS の一部地区の追跡を遡って再開した。それぞれの研究では健診成績などの古典的要因、食物摂取頻度調査など生活習慣要因のデータや、血清バイオマーカーが共通利用可能であり、また各コホートに特異的な生理・生化学的検査などもあることから、これらを網羅的に検討し、各コホートで統一した方法で解析を行

うこととした。共通解析が可能な項目についてはメタ解析を行った。

## (2) 研究デザインと解析方法

各コホートで蓄積しているベースラインデータと認知症登録データを突合し、解析用データベースを作成した。分析はコホート内ケースコントロール研究の手法を用いることを想定し、リスクセットとしてベースライン時 40～74 歳を基本とし(一部高齢者のみのコホートも含まれる)、各研究ごとにベースライン期間、追跡期間を設定した。要介護認知症は、要介護度1以上でかつ主治医意見書における認知症老人の日常生活自立度が A 以上と定義し、追跡期間中に新たに生じた要介護認知症を症例とした。対照の選出は罹患密度法を用い、性・年齢・地域・追跡期間を原則として症例と対照を 1:2 でマッチさせてリスクセットから無作為に選出した。

共通して行う分析項目は、古典的リスクファクターとして、血圧、糖尿病、body mass index、飲酒、喫煙、LDL(または non-HDL)コレステロール、HDL コレステロールとした。一部のコホートでは、血清の保存や食事調査を行っており、これらを用いた分析も行った。

それぞれの共通分析項目について、各コホートに対し、統一した分析方針と結果入力用のフォーマットを送付し、それに沿って、条件付きロジスティックモデルにより各コホートにおいて分析を行った。それぞれのコホートから得られた条件付きオッズ比など必要なパラメータを用いて、中央事務局においてメタ解析を行った。それ以外の項目については、それぞれのコホートにおいて単独で分析を進めた。

## 4. 研究成果

### (1) 主な成果

#### 収縮期血圧

7 つのコホートのうち、男性 2481 名、女性 2907 名をメタ解析の対象とした。収縮期血圧の 1 標準偏差増加に対する要介護認知症発症の統合オッズ比(95%信頼区間)は、男性 1.03 (0.98 - 1.08)、女性 1.04 (1.01 - 1.07)であった。拡張期血圧の 1 標準偏差増加では、男性 1.02 (1.00 - 1.05)、女性 1.04 (1.01 - 1.08)であった。

#### 糖尿病

5 つのコホートから男性 2334 名、7 つのコホートから女性 2943 名をメタ解析の対象とした。メタ解析による要介護認知症発症の統合オッズ比(95%信頼区間)は、男性では、正常型と比較して、耐糖能異常で 1.89 (1.12 - 3.19)、糖尿病で 1.51 (1.11 - 2.06)であった。女性では、耐糖能異常 1.56 (1.01 - 2.41)、糖尿病 1.52 (1.13 - 2.05)であった。

#### Body mass index (BMI)

6 つのコホートから男性 2424 名、女性 2838 名を対象とした。BMI の 1 標準偏差増加に対する要介護認知症発症の統合オッズ比(95%信頼区間)は、男性 0.99 (0.96 - 1.03)、女性 1.00 (0.98 - 1.03)であり、いずれも統計学的有意差はみられなかった。

#### 心房細動

分析が可能だったのは、男性では 1 コホート 864 人、女性では 2 コホート 1648 人のみであった。心房細動の有病率が高くないため、要介護認知症発症の(統合)オッズ比は男性のみ有意であり、女性では有意でなかった。

#### 飲酒

研究対象集団は、男性 4 コホート 2079 名、女性 5 コホート 2562 名であった。非現在飲酒者と比べ、現在飲酒者の要介護認知症発症の統合オッズ比(95%信頼区間)は、男性 0.92 (0.75 - 1.13)、女性 0.91 (0.56 - 1.48)であった。いずれも統計学的有意差を認めなかった。

## 喫煙

男性 4 コホート 2079 名、女性 5 コホート 2562 名を対象とした。非現在喫煙者と比較し、現在喫煙者の要介護認知症発症の統合オッズ比(95%信頼区間)は、男性で 1.52 (1.22 - 1.90)、女性で 1.94 (1.10 - 3.41)と、いずれも統計学的有意差が認められた。

## LDL または non-HDL コレステロール

LDL または non-HDL コレステロールのいずれかの情報が得られた 5 つのコホートから、男性 2142 名、女性 2493 名を対象とし、LDL コレステロールと non-HDL コレステロールを分けずに分析した。LDL または non-HDL コレステロールの 10mg/dL 上昇に対する要介護認知症発症の統合オッズ比(95%信頼区間)は、男性 0.98 (0.94 - 1.02)、女性 0.99 (0.93 - 1.06)であり、いずれも統計学的有意差はみられなかった。

## HDL コレステロール

7 つのコホートから男性 2481 名、女性 2907 名を対象とした。HDL コレステロールの 10mg/dL 上昇に対する要介護認知症発症オッズ比(95%信頼区間)は、男性 1.01 (0.94 - 1.08)、女性 1.06 (0.95 - 1.18)であり、いずれも統計学的有意差はみられなかった。

## (2) 成果の意義と今後の展望

本研究により、確立したコホート研究において、介護認定情報を用いた認知症追跡システムを新たに導入することに成功し、それぞれのコホートにおいて、生活習慣や生理・生化学的マーカーの中に認知症と関連のあるものについての分析を開始した。そしてメタ解析により、収縮期・拡張期血圧、糖尿病、心房細動、喫煙が要介護認知症の促進因子であることが示された。ただし、今回の集団は、対象者の年齢構成やベースラインの設定時期、追跡期間が多様なコホートを統合しており、これらの多様性は分析結果には考慮されていない。この点に留意し、予備的な分析結果として解釈する必要がある。

また、個々の因子の有病率が小さい場合や、個々のコホート研究のサイズが小さい場合、特定のリスクグループからの発症が全く生じない場合があり、その場合はデータがある場合でもその集団をメタ解析に含めることができない。このため、今回いくつかの項目の分析においては、一部のコホートをメタ解析から除外する必要がある。今回参加した全てのコホート研究をメタ解析の対象に含めることはできなかった。この問題を解決するには、個々のコホートのサンプルサイズを大きくする、コホート内ケースコントロール研究以外のデザインを用いる、メタ解析ではなく個人別のデータをプールして直接分析する方法を用いるなどの方法が考えられ、今後の課題としたい。また、個々のコホートで明らかになった認知症の促進・抑制因子については、他のコホートで共通分析することについても検討していきたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Taniguchi Y, Kitamura A, Kaito S, Yokoyama Y, Yokota I, Shinozaki T, Seino S, Murayama H, Matsuyama Y, Ikeuchi T, Fujiwara Y, Shinkai S	4. 巻 47
2. 論文標題 Albumin and Hemoglobin Trajectories and Incident Disabling Dementia in Community-Dwelling Older Japanese	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Dementia and Geriatric Cognitive Disorders	6. 最初と最後の頁 233-242
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000499837	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計19件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 山岸良匡
2. 発表標題 CIRCSにおける認知症研究
3. 学会等名 第55回日本循環器病予防学会学術総会・第8回臨床高血圧フォーラム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 青木鐘子, 山岸良匡, 丸山広達, 白杵里恵, 池田愛, 梅澤光政, 崔仁哲, 久保田康彦, 羽山実奈, 清水悠路, 村木功, 今野弘規, 山海知子, 岡田武夫, 北村明彦, 木山昌彦, 磯博康
2. 発表標題 ビタミンE群の摂取と要介護認知症リスク：CIRCS研究
3. 学会等名 第55回日本循環器病予防学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 白杵里恵, 山岸良匡, 村木功, 丸山広達, 池田愛, 梅澤光政, 久保田康彦, 羽山実奈, 清水悠路, 崔仁哲, 今野弘規, 山海知子, 岡田武夫, 北村明彦, 木山昌彦, 磯博康
2. 発表標題 豆類の摂取量と要介護認知症発症に関するコホート内症例対照研究：CIRCS研究
3. 学会等名 第55回日本循環器病予防学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森陽愛子, 山岸良匡, 池田愛, 村木功, 久保田康彦, 羽山実奈, 清水悠路, 梅澤光政, 崔仁哲, 今野弘規, 山海知子, 岡田武夫, 北村明彦, 木山昌彦, 磯博康.
2. 発表標題 心房細動と要介護認知症発症に関するコホート内症例対照研究: CIRCS研究
3. 学会等名 第55回日本循環器病予防学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山岸良匡
2. 発表標題 自治体の生活習慣病予防対策と、保健・医療・福祉データを活用した地域疫学研究
3. 学会等名 第78回日本公衆衛生学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西連地利己, 春山康夫, 小泉智恵, 松下宗洋, 小橋元
2. 発表標題 低BMIとその後の不健康発症リスクとの関連: Mibu Innovation Cohort Study (MICS)
3. 学会等名 第78回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 天野秀紀, 北村明彦, 横山友里, 成田美紀, 西真理子, 谷口優, 清野諭, 吉田裕人, 藤原佳典, 新開省二
2. 発表標題 要介護認定で見られる「認知症」の発症様式・発症前認知機能変化に基づく類型化と類型別危険因子
3. 学会等名 第61回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山岸良匡, 磯博康
2. 発表標題 CIRCSにおける疫学研究と予防対策
3. 学会等名 第50回日本動脈硬化学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 白杵里恵, 山岸良匡, 丸山広達, 池田愛, 梅澤光政, 崔仁哲, 久保田康彦, 羽山実奈, 村木功, 今野弘規, 山海知子, 岡田武夫, 北村明彦, 木山昌彦, 磯博康
2. 発表標題 ビタミンB群の摂取と要介護認知症発症に関するコホート内症例対照研究：CIRCS研究
3. 学会等名 第77回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 萩原千尋, 山岸良匡, 池田愛, 梅澤光政, 村木功, 久保田康彦, 羽山実奈, 清水悠路, 崔仁哲, 今野弘規, 山海知子, 岡田武夫, 北村明彦, 木山昌彦, 磯博康
2. 発表標題 高血圧と要介護認知症に関するコホート内症例対照研究：CIRCS研究
3. 学会等名 第29回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 明石紗季, 山海知子, 山岸良匡, 池田愛, 梅澤光政, 村木功, 久保田康彦, 羽山実奈, 清水悠路, 崔仁哲, 今野弘規, 岡田武夫, 北村明彦, 木山昌彦, 磯博康
2. 発表標題 閉経年齢と要介護認知症に関するコホート内症例対照研究：CIRCS研究
3. 学会等名 第29回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松下宗洋, 西連地利己, 梅澤光政, 春山康夫, 小橋元
2. 発表標題 特定健康診査の標準的な質問票で評価した生活習慣と自立喪失の関連: Mibu Innovation Cohort Study(MICS)
3. 学会等名 第29回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西連地利己, 磯博康, 山岸良匡, 入江ふじこ, 木庭愛, 渡辺宏, 長尾匡則, 梅澤光政, 春山康夫, 小橋元, 大田仁史
2. 発表標題 古典的循環器疾患危険因子の有無別に見た心房細動と循環器疾患死亡リスク: 茨城県健康研究
3. 学会等名 第77回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山根七歩, 池田愛, 友岡清秀, 斉藤功, 丸山広達, 谷川武
2. 発表標題 地域住民における唾液中 アミラーゼと軽度認知障害との関連: 東温スタディ
3. 学会等名 第29回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 友岡清秀, 斉藤功, 丸山広達, 谷川武
2. 発表標題 地域住民における持続的注意力と軽度認知障害との関連: 東温スタディ
3. 学会等名 第28回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 Maezawa Y, Yamagishi K, Maruyama K, Ikeda A, Noda H, Cui R, Muraki I, Okada T, Tanigawa T, Kitamura A, Iso H
2. 発表標題 The variety of dietary intake and risk of disabling dementia in Japanese: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS)
3. 学会等名 The 21st International Epidemiological Association (IEA) World Congress of Epidemiology (WCE2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 板垣考洋, 山岸良匡, 丸山広達, 池田愛, 梅澤光政, 崔仁哲, 羽山実奈, 村木功, 今野弘規, 山海知子, 岡田武夫, 北村明彦, 木山昌彦, 磯博康
2. 発表標題 菓子類摂取量と要介護認知症の発症との関連: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS)
3. 学会等名 第53回日本循環器病予防学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 木村仁美, 山岸良匡, 池田愛, 梅澤光政, 崔仁哲, 羽山実奈, 村木功, 今野弘規, 山海知子, 岡田武夫, 北村明彦, 木山昌彦, 磯博康
2. 発表標題 中年期、老年期Body mass indexと要介護認知症の発症との関連: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS)
3. 学会等名 第53回日本循環器病予防学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山岸良匡, 磯博康
2. 発表標題 コエンザイムQ10と認知症
3. 学会等名 第17回日本抗加齢医学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	木山 昌彦 (Kiyama Masahiko)  (10450925)	公益財団法人大阪府保健医療財団大阪がん循環器病予防センター(予防推進部・循環器病予防健診部・健康開発・その他部局等・その他)  (84423)	
研究分担者	磯 博康 (Iso Hiroyasu)  (50223053)	大阪大学・医学系研究科・教授  (14401)	
研究分担者	小橋 元 (Kobashi Gen)  (60270782)	獨協医科大学・医学部・教授  (32203)	
研究分担者	佐藤 眞一 (Sato Shinichi)  (60450920)	千葉県衛生研究所・その他部局等・技監  (82507)	
研究分担者	北村 明彦 (Kitamura Akihiko)  (80450922)	地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究部長  (82674)	
研究分担者	斉藤 功 (Saito Isao)  (90253781)	大分大学・医学部・教授  (17501)	
研究分担者	野田 愛(池田愛) (Noda Ai)  (10616121)	順天堂大学・医学部・特任准教授  (32620)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------