
久山町研究からみた認知症の予防

Prevention of dementia: the Hisayama Study

九州大学大学院医学研究院精神病態医学

小原知之*

同 環境医学

小原知之 清原 裕

同 附属総合コホートセンター

二宮利治

はじめに

わが国は4人に1人が65歳以上の高齢者という超高齢社会を迎え、それに伴い認知症高齢者が急増して大きな医療・社会問題となっている。一方、わが国では、時代とともに高血圧治療が普及して脳血管障害に対する高血圧の影響が低下傾向にあるが、生活習慣の欧米化により肥満や糖尿病が増加し、新たな健康問題となっている。このような社会・生活環境の変化は、認知症の病態に影響を及ぼしている可能性がある。そこで本稿では、福岡県久山町で50年以上にわたり継続中の生活習慣病の疫学調査（久山町研究）の成績から、わが国の地域高齢住民における認知症有病率の時代的变化を明らかにし、その危険因子および防御因子について検証する。

1. 久山町認知症研究とは

久山町住民は過去50年間にわたり、年齢・職業構成および栄養摂取状況がわが国の平均レベルにあることから、町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1961年に始まった脳卒中をはじめとする生活習慣病の疫学調査である。認知症の疫学調査は、1985年に65歳以上の全高齢住民を対象とした認知症の有病率調査を皮切りに開始された^{1,2)}。その後1992年、1998年、2005年、2012年にも同様の調査が実施され、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%（1,904人）といずれも高かった。全ての年でほぼ同一の2段階方式の調査法がとられ、第1段階のスクリーニング調査では原則的に各対象者を医師が直接面接し、長谷川式簡易知能評価スケールやその改訂版、Mini-Mental State Examinationなどの神経心理テストを用いて認知機能低下が疑われる者を抽出した。認知症が疑われた者に対して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、DSM-ⅢあるいはDSM-ⅢRを用いて臨床的に認知症の有無、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）、認知症例は頭部CT/MRIおよび剖検（剖検率80%）によって脳を形態学的に調べてその病型を再評価するとともに、非認知症例からの認知症の発症率や危険因子・防御因子、その時代的变化を検討している。

2. 久山町における認知症有病率の時代的变化

はじめに、前述した久山町における5つの認知症の有病率調査の成績を比較し、わが国の地域高齢住民における認知症有病率の時代的变化を検討した。

全認知症の粗有病率は、1985年の6.7%から1992年の5.7%にいったん減少した後に、1998年7.1%、2005年12.5%、2012年17.9%と時代とともに有意に

* Tomoyuki OHARA: Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University.

上昇した。つまり、最近では高齢者の 5.5 人に 1 人が認知症を有すると推定される。性別と年齢（人口の高齢化）を調整した全認知症の有病率も同じように時代とともに有意に増加した。

認知症の病型別にみると、血管性認知症（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%と明らかな時代的变化は認められなかった。一方、アルツハイマー病（AD）の粗有病率はそれぞれ 1.4%、1.8%、3.4%、6.1%、12.3%となり、この間約 9 倍有意に増加した。これらの傾向は性・年齢調整しても変わりはないことから、認知症、特に AD の有病率が人口の高齢化を超えて上昇しているといえる。

3. 認知症発症の危険因子・防御因子

わが国の地域高齢住民における認知症の発症要因を明らかにするために、久山町の追跡調査の成績を用いて、認知症発症の危険因子および防御因子について検証した。

1) 糖尿病

近年、欧米の追跡調査において糖尿病と認知症の関係が注目されている。そこで 1988 年の久山町の健診で 75g 経口糖負荷試験を受けた認知症のない 60 歳以上の住民 1,017 人を 15 年間追跡した成績を用いて、この問題を検討した³⁾。耐糖能レベルは、1998 年の WHO 分類に基づいて正常、空腹時血糖障害、耐糖能異常（IGT）、糖尿病に分類した。

その成績によると、耐糖能レベルの悪化とともに性・年齢調整した VaD および AD の発症率（対 1,000 人年）は上昇し、正常群と比べて VaD の発症率は IGT 群および糖尿病群で、AD の発症率は糖尿病群で有意に高かった（図 1）。さらに、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

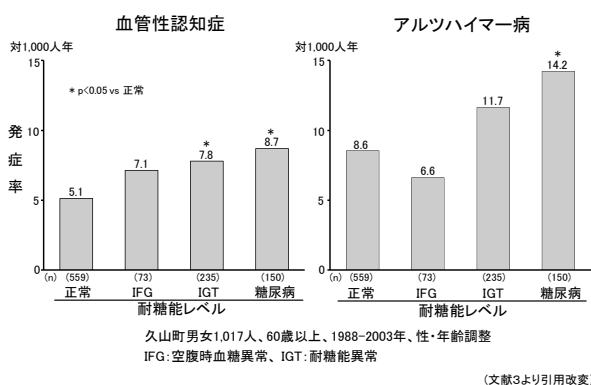


図 1 耐糖能レベル別（WHO 基準）にみた病型別認知症の発症率

下、心房細動）、body mass index（BMI）、腹囲／腰囲比、血清総コレステロール、喫煙、飲酒、余暇時の運動で多変量調整すると、糖尿病は特に AD 発症の独立した有意な危険因子であった（ハザード比 2.1）。

糖尿病は脳動脈硬化の進展、糖毒性による酸化ストレスの増大や終末糖化産物の形成、さらにはインスリン代謝障害など、様々な機序を介して VaD および AD の発症に影響を与えると考えられている。近年、わが国では糖尿病が急増しているが、それが認知症、特に AD の有病率上昇の背景にあることがうかがえる。

2) 高血圧

高血圧は動脈硬化の最大の危険因子として広く知られている。そこで久山町の高齢住民の追跡調査において、中年期および老年期の高血圧が認知症発症に及ぼす影響を検討した。1988 年に、久山町の健診を受診した 65-79 歳の住民 668 人を追跡開始時（老年期）の血圧レベル（米国高血圧合同委員会第 7 次報告）で分けて 17 年間追跡し、VaD および AD 発症のハザード比を求めた⁴⁾。その結果、多変量調整した 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）に比ベステージ 1 高血圧症（140-159/90-99 mmHg）以上の血圧レベルで有意差を認めた（図 2）。また、この集団が 15 年前の健診を受診した際の血圧値を用いて中年期（50-64 歳）の血圧レベルと老年期における VaD 発症の関係を検討すると、VaD の発症リスクは中年期血圧レベルの上昇とともに直線的に増加し、そのリスク上昇は老年期血圧レベルより急峻であった。しかし、中年期および老年期の血圧レベルの上昇と AD 発症の間に明らかな関連は認めなかった。

以上より、老年期のみならず中年期の高血圧も老

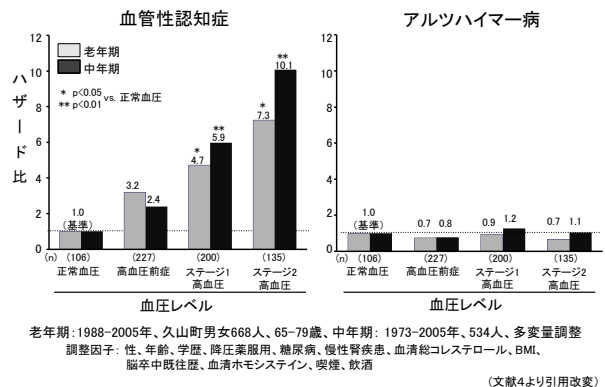


図 2 老年期および中年期の血圧レベル（JNC-7）別にみた病型別認知症発症のハザード比

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将来の VaD 発症の予防に極めて重要と考えられる。

3) 喫煙

近年、老年期の喫煙が認知症発症の危険因子であると報告する欧米の追跡研究が散見されるが、中年期の喫煙と認知症発症の関連を検討した研究はほとんどなく、結論は得られていない。そこで久山町の高齢住民の追跡調査において、中年期から老年期の喫煙レベルの変化が認知症発症に及ぼす影響を検討した⁵⁾。

その結果、生涯にわたり非喫煙であった群を基準にすると、中年期から老年期までの持続喫煙群は VaD および AD の発症リスクがそれぞれ 2.8 倍、2.0 倍有意に上昇した (図 3)。しかし、中年期は喫煙していたが老年期になって禁煙した群では VaD および AD 発症のリスクが低下し、非喫煙群との有意差もなかった。つまり、長期にわたる喫煙は VaD だけでなく AD 発症の有意な危険因子であるといえるが、高齢者であっても禁煙することによって認知症のリスクが減少することが示唆される。

4) 運動

1995 年に、久山町研究は余暇時あるいは仕事中の運動量の多い群は AD の発症リスクが有意に低下することを世界に先駆けて報告した(ハザード比 0.2)²⁾。その後、海外の多くの研究でこの関連が確認され、運動が認知症の有意な防御因子であることはほぼ定説になっている。メタ解析によれば、運動は VaD および AD の発症リスクを 38-45% 有意に低下させるという^{6,7)}。今後は認知症の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ことが求められるよう。

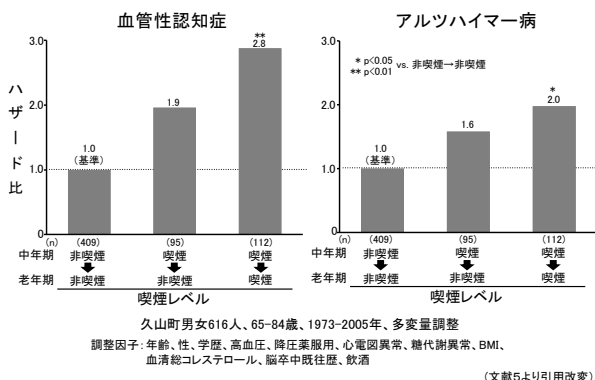


図 3 喫煙レベルの推移と病型別認知症発症のハザード比

5) 食事性因子

近年、欧米の追跡研究において、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)が認知症、特に AD の発症リスクを低下させるという報告がわずかながら散見される。しかし、食文化の異なるわが国に海外の食生活を持ち込むことは容易でない。そこで、1988 年に久山町の健診において食事調査を受けた認知症のない 60-79 歳の住民 1,006 人を 17 年間追跡した成績を用いて、わが国の地域高齢住民における食事パターンと認知症発症の関係について検討した⁸⁾。

追跡開始時の食事調査において、これまでに認知症発症との関連が報告された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検討すると、大豆・大豆製品、緑黄色野菜、淡色野菜、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抽出された(表 1)。この食事パターンには、果物・果物ジュース、芋類、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をスコア化し、追跡調査において食事パターンスコアと認知症発症との関係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、この食事パターンの傾向が強い群ほど全認知症の発症リスクが有意に低下し(図 4)、この関連は VaD および AD でも認められた。

減らすと良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中で主食(米)の摂取量が多いほど予防効果がある他の食品(おかず)の摂取量が減ってしまい、栄養のバランスが崩れてしまうので、米(ごはん)の摂取量を減らして他の食品(おかず)の量を増やす食事パターンが抽出されたものと考えられる。

表 1 認知症予防のための食事パターン

増やす食品	減らす食品
大豆・大豆製品	米
緑黄色野菜	酒
淡色野菜	
海藻類	
牛乳・乳製品	
果物・果物ジュース	
芋類	
魚	
卵	

(文献8より引用改変)

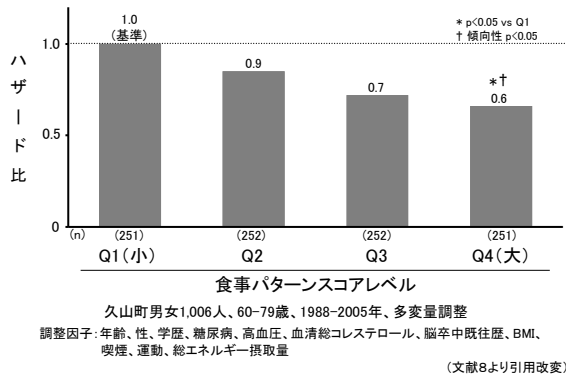


図4 食事パターンスコアレベル別にみた全認知症発症のハザード比

以上より、主食（米）に偏らない、野菜が豊富な日本食に牛乳・乳製品を加えた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であることが示唆される。

おわりに

久山町では2000年代以降、認知症、特にADの有病率が人口の高齢化を超えて急増している。その大きな要因として、高齢者における糖尿病の頻度が増加していることがあげられる。また、VaDの有病率に時代的变化を認めなかった背景にも、糖尿病の増加が高血圧治療の普及や喫煙率の低下による予防効果を相殺したことが影響している可能性が高い。したがって、認知症を予防するうえで、糖尿病および高血圧の予防と適切な管理に加え、禁煙、運動、和食+野菜+牛乳・乳製品という食習慣を心がけることが重要と考えられる。

文献

1) Sekita A, Ninomiya T, Tanizaki Y, Doi Y, Hata J, Yonemoto K, Arima H, Sasaki K, Iida M, Iwaki T, Kanba S, Kiyohara Y. Trends in prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia in a Japanese community: the Hisayama Study. *Acta Psychiatr Scand*, 122: 319-325, 2010.

- 2) Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, Ohmura T, Iwamoto H, Nakayama K, Ohmori S, Nomiyama K, Kawano H, Ueda K, 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.
- 3) Ohara T, Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Hata J, Iwaki T, Kanba S, Kiyohara Y. Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama study. *Neurology*, 77: 1126-1134, 2011.
- 4) Ninomiya T, Ohara T, Hirakawa Y, Yoshida D, Doi Y, Hata J, Kanba S, Iwaki T, Kiyohara Y. Midlife and late-life blood pressure and dementia in Japanese elderly: the Hisayama study. *Hypertension*, 58: 22-28, 2011.
- 5) Ohara T, Ninomiya T, Hata J, Ozawa M, Yoshida D, Mukai N, Nagata M, Iwaki T, Kitazono T, Kanba S, Kiyohara Y. Midlife and late-life smoking and risk of dementia in the community: the Hisayama Study. *J Am Geriatr Soc* 2015, in press
- 6) Aarsland D, Sardaheae FS, Anderssen S, Ballard C, Alzheimer's Society Systematic Review g. Is physical activity a potential preventive factor for vascular dementia? A systematic review. *Aging Ment Health*, 14: 386-395, 2010.
- 7) Hamer M, Chida Y. Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychol Med*, 39: 3-11, 2009.
- 8) Ozawa M, Ninomiya T, Ohara T, Doi Y, Uchida K, Shirota T, Yonemoto K, Kitazono T, Kiyohara Y. Dietary patterns and risk of dementia in an elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Am J Clin Nutr*, 97: 1076-1082, 2013.

この論文は、平成27年7月25日（土）第29回老年期認知症研究会で発表された内容です。