

長期縦断研究と認知症

Longitudinal study on aging and dementia

名古屋学芸大学大学院栄養科学研究科／教授

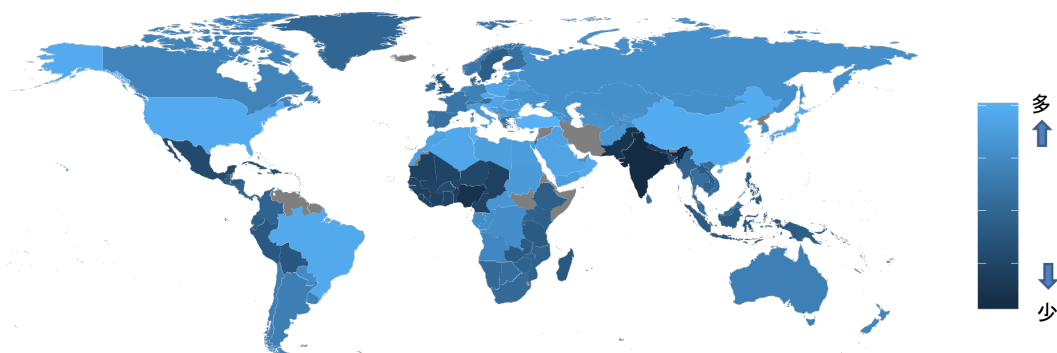
下方 浩史*

はじめに

WHOによると世界の認知症患者数は2019年時点で5,520万人と推定されている。患者数は今後も増え続け、2030年には7,800万人、2050年には1億3,900万人と、2019年の約2.5倍になると予測されている¹⁾。2019年の認知症患者は、世界全体で65歳以上の女性の8.1%、男性の5.4%であり、介護にかかる労力や費用の約半分は家族が負担している。介護には1日平均5時間がかげられ、7割を女性が担っていると推定されている。Global Burden of Disease 研究による世界各国における2019年のアルツハイマー病有病率推定値を図1に示す²⁾。日本は世界の中でも有病率が高い国であることが分かる。日本は世界で最も高齢者の割合が多い国であり、老化とともに発症しやすくなる認知症の有病率が高いのは当然であるが、人口の年齢構成を調整してもアルツハイマー病の有病率は世界の中では高水準となっている。1990年か

らのアルツハイマー病有病率の推移をみると、世界各国での有病率はほぼ横這いであるが、日本はこの29年間に大きく増加しているのが分かる(図2)。東南アジア・東アジア・オセアニアの有病率も上昇しているが、この地域は中国の人口がほとんどを占めており、中国でのアルツハイマー病の有病率が高くなっていることを示している。なぜ日本と中国で有病率が上昇しているのか、その理由ははっきりしていない。

認知症は、長期にわたってゆっくり進行していくことが多く、介護に莫大な費用や労力を要する。認知症の要因を明らかにし、予防方法を解明していくことが、特に認知症が増え続けている日本で求められている。私たちは国立長寿医療研究センターにおいて25年間にわたり日本人の老化による身体機能や精神活動の変化についての詳細なデータを集積するため老化に関する長期縦断疫学研究を実施してきた。老化に関する観察研究は、認知症などの老年



グレーはデータ欠損

図1 世界各国のアルツハイマー病年齢調整済み有病 (2019年)

Global Burden of Disease 2019 データベースより作成

* Hiroshi Shimokata : Professor, Graduate School of Nutritional Sciences, Nagoya University of Arts and Sciences

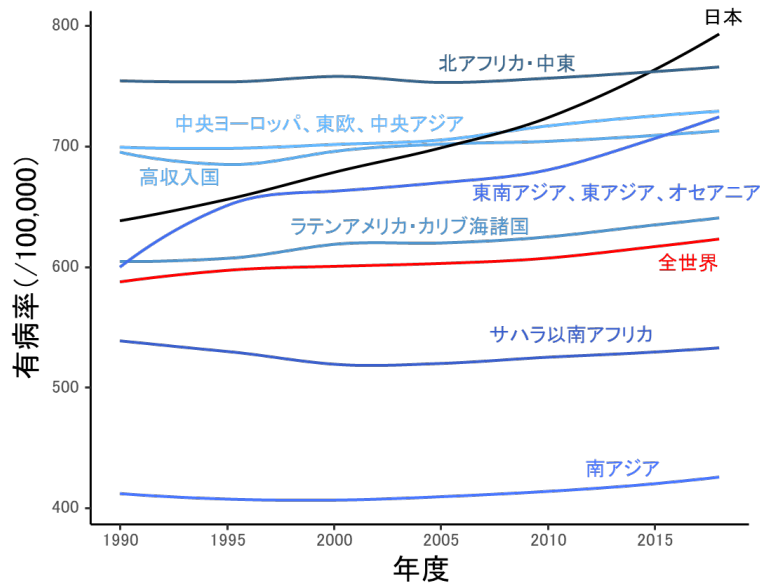


図2 世界の地域別にみた年齢調整済みアルツハイマー病有病率の変化
Global Burden of Disease 2019 データベースより作成

病の発症のリスクファクターの検討、予防と早期診断など数多くの研究につながっていく。加齢研究の方法論としての長期縦断研究を紹介し、認知症に関連する研究成果についても紹介する。

加齢変化に関する縦断的研究

人の集団を対象に、疫学的に加齢による変化を検討する観察研究には、横断的研究と縦断的研究がある。縦断的研究は同一の個人を繰り返し観察し、加齢による実際の心身の変化、加齢に関連する要因、老化、寿命などをとらえようとするものである。経時的な追跡を行う縦断的研究は結論が出るまで、一般に数年から10年以上もの期間を要し、調査を継続するための費用や人材の確保も必要である。一方、さまざまな年齢を含む集団を設定し、検査を一度に実施して1歳ごとのあるいは5歳、10歳ごとの年齢群で検査値がどのように異なるのかを検討し、その差を加齢変化とする方法が横断的研究である。横断的方法は短期間に実施できるが、加齢の経時的変化を実際に観察することはできないし、リスク要因の因果関係を証明することも難しい。

国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究

1995年に開設された国立長寿医療研究センターにおいて、私たちは1997年の11月に「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA)」を開始した³⁻⁶⁾。対象者は観察開始時年齢が40

歳から79歳までの男女である。一日の検査人数は7名で、毎日年間を通して詳細な老化に関連する検査を行ってきた。2000年4月に2,267名の基礎集団が完成し、以後2年ごとに検査を繰り返し実施し、2012年7月に第7次調査を終了した。対象者は国立長寿医療研究センター周辺の地域住民であり、地方自治体（大府市および東浦町）の協力を得て、地域住民から年齢・性別に層化した無作為抽出を行った。抽出によって選定された者を説明会に招いて、検査の目的や方法などを十分に説明し、インフォームドコンセントを得た上で検査を実施してきた。追跡中の80歳未満のドロップアウトは新たに無作為抽出を行い、同じ年齢、性別で新たな補充を行った。また、どの時点でも若い世代との比較ができるように無作為抽出で40歳の男女を毎回新たに加えて、定常状態として約2,400人のダイナミックコホートを目指してきた。

検査および調査はほとんどすべて施設内に設けた専用の検査センターで行った。朝9時から夕方4時までの間に分刻みでスケジュールを組み、頭部MRI検査や心臓および頸動脈超音波断層検査、骨密度測定、腹部CT検査などの最新の機器を利用した医学検査のみならず、詳細な生活調査、栄養調査、運動機能調査、心理検査など広汎で学際的な、しかも精度の高い調査・検査を実施した。第7次調査終了後はそれまでの調査参加者を対象にアウトカムの調査を中心とし、2013年から第8次調査を、2018年から第9次調査を行っている。

知能の加齢変化

NILS-LSAでは一貫して知能の評価を行っている。その加齢変化について時代の影響についても考慮し検討した。知能はウェクスラー成人知能検査改訂版簡易実施法 (WAIS-R-SF) によって評価し⁷⁾、解析には知識 (一般的な事実や事柄に関する知識量)、類似 (論理的抽象的思考力)、絵画完成 (視覚的長期記憶の想起と照合の能力)、符号 (情報処理速度) の4つの下位項目の得点をZ変換したものをを用いた。第1次調査から第7次調査までの12年間における知能の加齢変化および経年変動を、年齢と調査時期の交互作用項に平滑化スプライン曲線を適用した性別を調整した一般化混合加法モデルにより解析した。

WAIS-R-SFによる知能の各項目の加齢変化と経年変動を図3に示す。知識スコアは第1回調査では50歳がピークであったが、第7次調査では60歳頃がピークとなっていた。また、第1回調査の50歳時の値は第7次調査での69歳での値と等しくなっていた。絵画完成スコアは第1回調査では40歳がピークであったが、第7次調査では47歳頃がピークであった。第1回調査の50歳時の値は第7次調査での72歳での値と等しくなっていた。類似スコアは第1回調査では40歳がピークであったが、第7次調査では46歳頃がピークとなっていた。第1回調査の50歳時の値は第7次調査での67歳での値と等しくなっていた。

いた。符号スコアはすべての調査時点で40代がピークであった。第1回調査の50歳時の値は第7次調査での63歳での値と等しくなっていた。このように知能の4つの下位指標すべてで、時代の経過とともに知能のスコアは高くなっており、符号以外のスコアはピークの年齢も時代とともに高くなっていた。

認知機能に関連する要因

認知症は生活習慣病でもあり、生活習慣の改善である程度の予防が可能である。特に食事は毎日の生活の中で繰り返され、影響が大きい。また、運動や余暇活動、教育歴、生きがいのような社会的背景なども、NILS-LSAでの研究から認知機能低下リスクに関連する因子であることが明らかとなっている。

脂質と認知機能低下のリスクを検討し、魚類に多く含まれるDHAの血清濃度が高いと認知機能低下を抑制できることを明らかにした⁸⁾。乳製品やココナッツオイルなどに含まれる短鎖脂肪酸・中鎖脂肪酸の摂取が多いことが、認知機能低下を抑えることも明らかにした⁹⁾。豆類や豆腐などの豆製品の摂取¹⁰⁾、緑茶の摂取¹¹⁾も認知機能の低下リスクを抑えていた。穀類の摂取が増えると認知機能低下のリスクは増加し、乳製品の摂取が増えたとリスクは低下した¹²⁾。栄養素と認知機能低下の関連では、アミノ酸摂取について検討し、リジン、フェニールアラニン、スレ

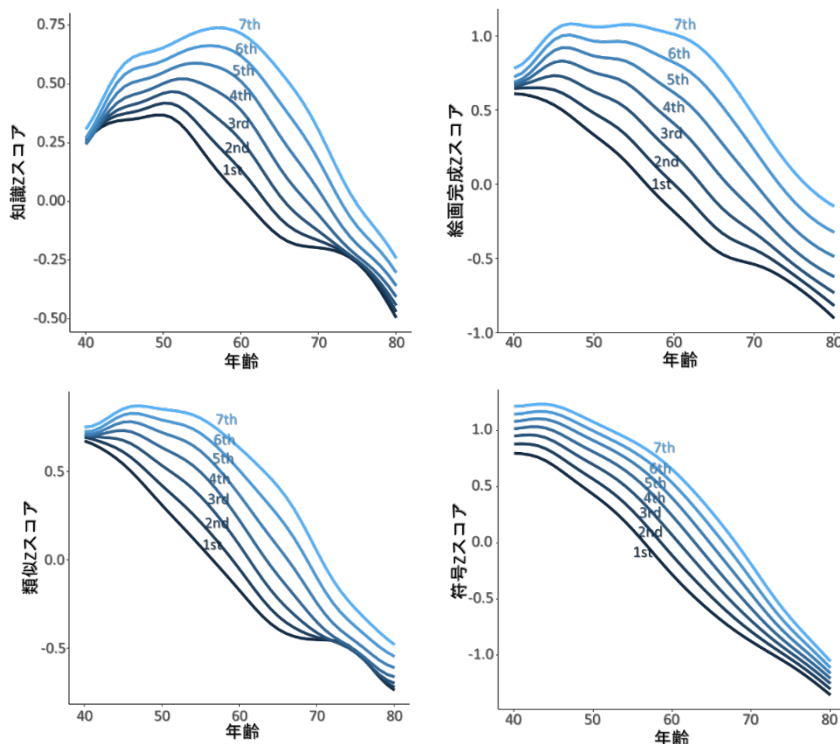


図3 NILS-LSA 第1次調査から第7次調査までの12年間の加齢変化

オニン、アラニンの摂取が認知機能低下のリスクを抑えることを明らかにした¹³⁾。食事のパターンとの関連では、中高年期に様々な食品を摂取すること、すなわち食の多様性が高いことが認知機能低下リスクを抑制することを明らかにした¹⁴⁾。

難聴は知識量や情報処理速度の低下を促進する¹⁵⁾。糖代謝との関連ではヘモグロビンA1cが高いほど、その後10年間の情報処理速度の低下が大きい¹⁶⁾。適度な身体活動や適量飲酒に加え、非喫煙や適度な睡眠時間、適正体重の維持などの好ましい生活習慣の保有数が多いほど、高次生活機能が保たれる¹⁷⁾。抑うつ傾向がある場合、知識量や情報処理速度の低下が顕著であった¹⁸⁾。定年退職後の就労は知能の維持と関連していた¹⁹⁾。性格との関連では「誠実性」が高いことが認知機能の維持に寄与していた²⁰⁾。特に高齢期、好奇心旺盛に過ごすことは、知能の維持に重要であることもわかった²¹⁾。

脳の形態学的加齢変化に関わる要因

NILS-LSAでは2008年からの2年間の第6次調査、2010年から2年間の第7次調査で3テスラMRI装置による3次元の頭部MRI撮影を行っている。これにより海馬容積や脳灰白質容積の縦断的变化の解析が可能となっている。海馬容積は加齢とともに加速度的に減少する。男性の方が女性よりも海馬容積は大きく減少していくが、個人差は大きい。また、難聴が進行しているほど、海馬容積の萎縮が進んでいること²²⁾、食の多様性が高いほど、海馬、総灰白質容積の萎縮が小さいことなどを明らかにしている²³⁾。

2021年度に終了した第9次調査でも3次元頭部MRI検査を行っており、今後は10年間にわたる脳構造の変化について縦断的な解析が可能となり、さらなる縦断的な研究成果が期待される。

おわりに

ゆっくりと進行し、原因不明のことが多い認知症に関しては、長期にわたって継続的に観察を続ける長期縦断研究が有用である。しかし、認知機能検査、知能検査、頭部MRI撮影などの認知症関連検査に加え、栄養や運動量の評価などの詳細な検査を繰り返して行く長期縦断研究は膨大なマンパワーと費用を要し、実施は難しい。

NILS-LSAでは1997年から25年間にわたって地域住民を対象に、調査を継続的に行ってきた。認知症に関連する多くの成果がこれまでに得られているが、今後も新たな研究者に引き継がれながら研究は続け

られ、3次元MRI画像などの新たな知見が加わって研究がさらに進んでいくものと期待される。

文献

- 1) World Health Organization: Dementia, https://www.who.int/health-topics/dementia#tab=tab_1
- 2) Global Burden of Disease (GBD) : <https://www.healthdata.org/gbd/2019>
- 3) 下方浩史：長期縦断研究の目指すもの。Geriatric Medicine 36: 21-26, 1998.
- 4) Shimokata H, Ando F, Niino N: A new comprehensive study on aging - the National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). J Epidemiol 10: S1-S9, 2000.
- 5) 下方浩史、安藤富士子：日本の老化・老年病疫学への新たなストラテジー。日本老年医学会雑誌 40: 569-572, 2003.
- 6) 下方浩史：老化および老年病の疫学的研究。Geriatric Medicine 2007; 45: 13-17.
- 7) 小林重雄, 藤田和弘, 前川久男, 大六一志: 日本版 WAJ5R 簡易実旅法. 東京, 日本文化科学社, 1993
- 8) Otsuka R, Tange C, Nishita Y, Kato Y, Imai T, Ando F, Shimokata H: Serum docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid and risk of cognitive decline over 10 years among elderly Japanese. Eur J Clin Nutr 68; 503-509, 2014.
- 9) 大塚礼, 加藤友紀, 西田裕紀子, 丹下智香子, 今井具子, 安藤富士子, 下方浩史: 地在住高齢者における短鎖および中鎖脂肪酸摂取が8年間の認知機能得点低下に及ぼす影響. 日本栄養・食糧学会誌 68; 101-111, 2015.
- 10) Nakamoto M, Otsuka R, Nishita Y, Tange C, Tomida M, Kato Y, Imai T, Sakai T, Ando F, Shimokata H: Soy food and isoflavone intake reduces the risk of cognitive impairment in elderly Japanese women. Eur J Clin Nutr 72; 1458-1462, 2018.
- 11) Shirai Y, Kuriki K, Otsuka R, Kato Y, Nishita Y, Tange C, Tomida M, Imai T, Ando F, Shimokata H: Green tea and coffee intake and risk of cognitive decline in older adults: the National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging. Public Health Nutr 23; 1049-1057

- 12) Otsuka R, Kato Y, Nishita Y, Tange C, Nakamoto M, Tomida M, Imai T, Ando F, Shimokata H: Cereal intake increases and dairy products decrease risk of cognitive decline among elderly female Japanese. *J Prev Alz Dis* 1; 160-167, 2014.
- 13) Kinoshita K, Otsuka R, Takada M, Tsukamoto-Yasui M, Nishita Y, Tange C, Tomida M, Shimokata H, Kuzuya M, Imaizumi A, Arai H: The association between dietary amino acid intake and cognitive decline 8 years later in Japanese community-dwelling older adults. *J Nutr Health Aging* 25; 165-171, 2021.
- 14) Otsuka R, Nishita Y, Tange C, Tomida M, Kato Y, Nakamoto M, Imai T, Ando F, Shimokata H: Dietary diversity decreases the risk of cognitive decline among elderly Japanese. *Geriatr Gerontol Int* 17; 937-944, 2017.
- 15) Uchida Y, Nishita Y, Tange C, Sugiura S, Otsuka R, Ueda H, Nakashima T, Ando F, Shimokata H: The longitudinal impact of hearing impairment on cognition differs according to cognitive domain. *Front Aging Neurosci* 8; 1-9, 2016.
- 16) Otsuka R, Nishita Y, Tange C, Tomida M, Ando F, Shimokata H: Hemoglobin A1c and 10-year information processing speed in Japanese community-dwellers. *Environ Health Prev Med* 24; 24(7pages), 2019
- 17) Otsuka R, Nishita Y, Tange C, Tomida M, Kato Y, Nakamoto M, Ando F, Shimokata H, Suzuki T: The effect of modifiable healthy practices on higher-level functional capacity decline among Japanese community dwellers. *Reports Prev Med Rep* 5: 205-209, 2017.
- 18) 西田裕紀子, 丹下智香子, 富田真紀子, 安藤富士子, 下方浩史: 高齢者の抑うつはその後の知能低下を引き起こすか: 8年間の縦断的検討. *老年社会科学* 34; 370-381, 2012.
- 19) 西田裕紀子, 丹下智香子, 森山雅子, 富田真紀子, 安藤富士子, 下方浩史: 地域在住中高年男性における定年退職後の就労と知能に関する縦断的検討. *日本未病システム学会雑誌* 16; 352-354, 2011.
- 20) Nishita Y, Tange C, Tomida M, Otsuka R, Ando F, Shimokata H: Personality and global cognitive decline in Japanese community-dwelling elderly people: A 10-year longitudinal study. *J Psychosom Res* 91; 20-25, 2016.
- 21) Nishita Y, Tange C, Tomida M, Otsuka R, Ando F, Shimokata H: Positive effects of openness on cognitive aging in middle-aged and older adults: A 13-year longitudinal study. *Int J Environ Res Public Health* 16; 2072 (12pages), 2019.
- 22) Uchida Y, Nishita Y, Kato T, Iwata K, Sugiura S, Suzuki H, Sone M, Tange C, Otsuka R, Ando F, Shimokata H, Nakamura A: Smaller hippocampal volume and degraded peripheral hearing among Japanese community dwellers. *Front Aging Neurosci* 10; 319 (11pages), 2018.
- 23) Otsuka R, Nishita Y, Nakamura A, Kato T, Iwata K, Tange C, Tomida M, Kinoshita K, Nakagawa T, Ando F, Shimokata H, Arai H: Dietary diversity is associated with longitudinal changes in hippocampal volume among Japanese community dwellers. *Eur J Clin Nutr* 75; 946-953, 2021

この論文は、2022年1月29日(土)第23回中部老年期認知症研究会で発表された内容です。