

高齢者における生活習慣病管理と認知機能障害の関連性

神出 計

大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻 総合ヘルスプロモーション科学講座 教授

このたびは、ファイザーヘルスリサーチ振興財団からサポートをいただきまして、本当にありがとうございました。関係の先生方にも厚く御礼申し上げます。

【スライド1】

私どもは、健康寿命延伸の阻害因子となる認知機能障害、これは将来の認知症の原因になると思われますけれども、この軽度認知機能障害に注目し生活習慣病との関連を、高齢者のコホート研究で明らかにしましたので、ご報告したいと思います。

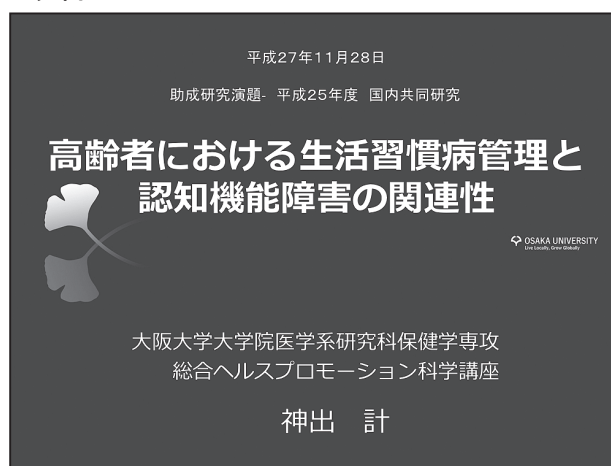
【スライド2】

認知機能障害には、いわゆるアルツハイマー病の原因になるような神経の変性、ならびに血管障害などもちろん関係しますし、また、さまざまな生活環境要因が関係すると言われています。ただ最近では、高血圧や糖尿病、脂質異常症といった非常にコモンな生活習慣病が影響するといったことも、多く報告されていますが、高齢期における関連性は明らかではありません。そこで今回我々は高齢者における認知機能障害と生活習慣病の関連を調べました。

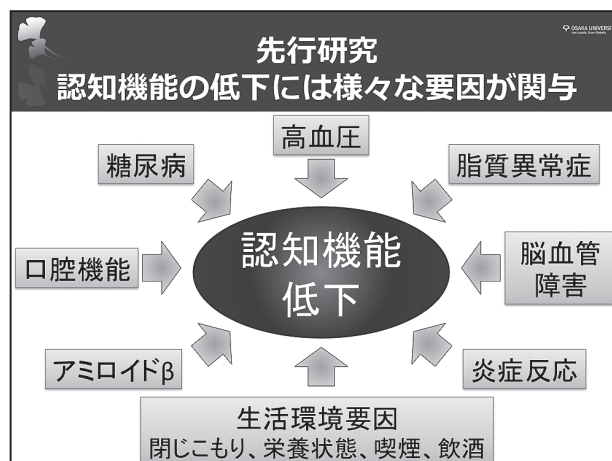
【スライド3】

その背景ですけれども、糖尿病に関しては、エビデンスレベルの高いメタ解析でも、糖尿病があるとアルツハイマー病に約2倍なりやすいといったことが、確立されたデータとして出ています。

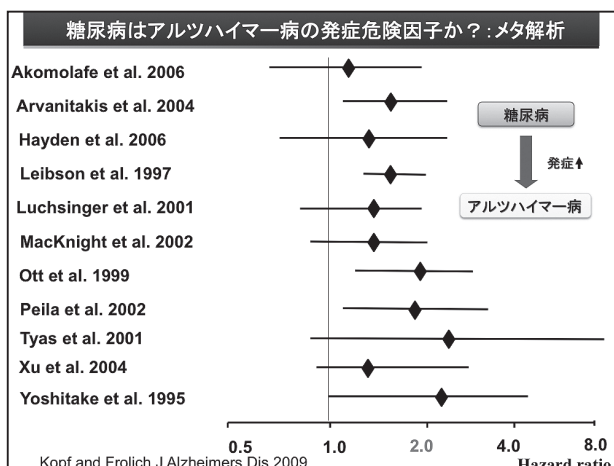
スライド1



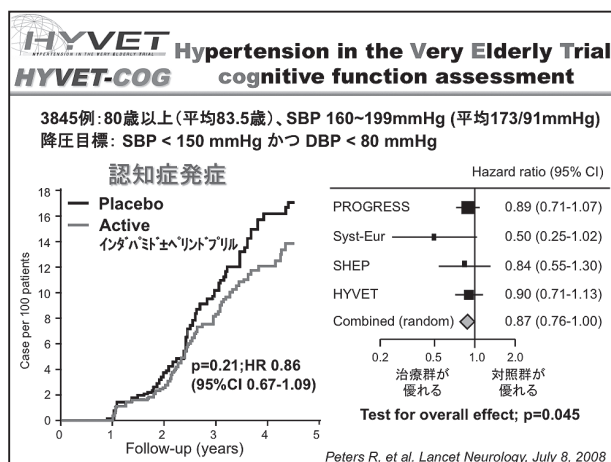
スライド2



スライド 3



スライド 4



【スライド 4】

高血圧に関しては、中年期の高血圧の管理が将来の認知症の発症に関連することは、エビデンスとして確立されています。これはHYVET試験の中のサブ解析であるHYVET-COG試験の成績ですけれども、80歳以上の高齢者の高血圧患者さんに対して降圧治療することが、心血管イベントを抑えるかどうかという試験で、抑制し得たといったことが主論文では出ているのですが、そのサブ解析で認知症の発症を見たときには、降圧薬治療しても、差がある傾向はあるのですが、有意な関連性は見られなかったことが示されています。そこで同じようなことを調べたサブ解析を併せたメタ解析をやりますと、ぎりぎりですが、高齢者でも降圧薬治療をやると認知症の発症が有意に抑えられるといったことが出てきます。これはあくまでも高血圧患者さんに対する降圧薬治療を行った場合、こういった成績が出ているというわけです。

【スライド 5】

現在使われている『高血圧治療ガイドライン2014』では、中年期の高血圧は高齢期の認知症の発症の危険因子であるということで、積極的治療すべきといったことはエビデンスレベルC1でありますけれども、高齢期の高血圧の降圧治療による認知症発症予防の効果に対する結論は得られていないとされていて、われわれはこの関連性を、特に一般住民を用いた軽度認知機能障害に対する高血圧の影響といった観点から解析してきました。

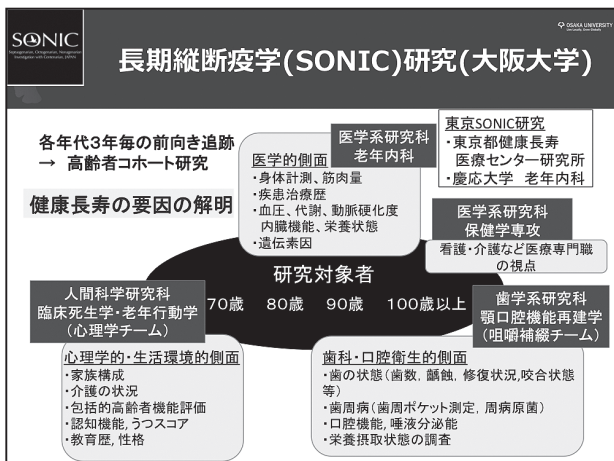
スライド 5

POINT 9 [JSH2014] 認知症

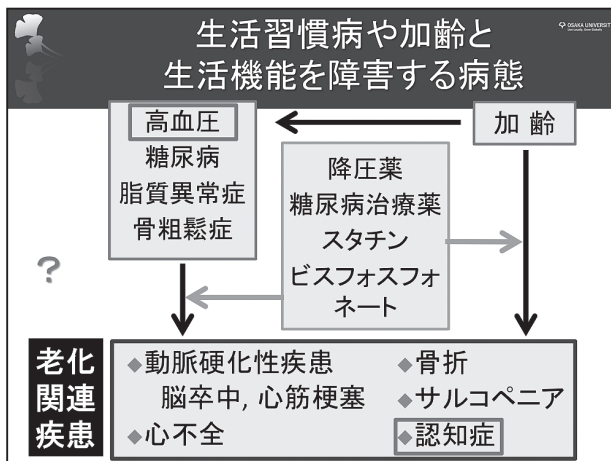
認知症

1. 中年期の高血圧は、高齢期認知症の危険因子であり、認知症抑制の観点からも積極的に治療すべきである。
 ◀推奨グレード C1 [エビデンス VI]
2. 高齢期高血圧の降圧治療による認知症予防効果に関する結論は得られていないが、認知機能を悪化させるとする成績はなく、降圧薬治療は行う。
 ◀推奨グレード C1 コンセンサス
3. 認知機能障害や認知症合併高血圧に対する降圧治療の効果に関するエビデンスは少ないが、降圧治療は考慮する。
 ◀推奨グレード C1 コンセンサス

スライド 6



スライド 7



【スライド 6】

私どもが用いた疫学集団は、われわれが2010年から行っている長期縦断疫学研究であるSONIC研究です。これは70歳、80歳、90歳、100歳以上の前期高齢者、後期高齢者、超高齢者、百寿者といった方々を対象にして、前向きに調べているコホート研究です。医学的側面は大阪大学 老年内科、保健学科、それから人間科学部の老年心理グループ、歯学部の先生方が栄養や歯科口腔の面から調べて、多面的に高齢者の健康長寿の要因を解明する長期縦断疫学研究です。この集団を用いて解析しています。

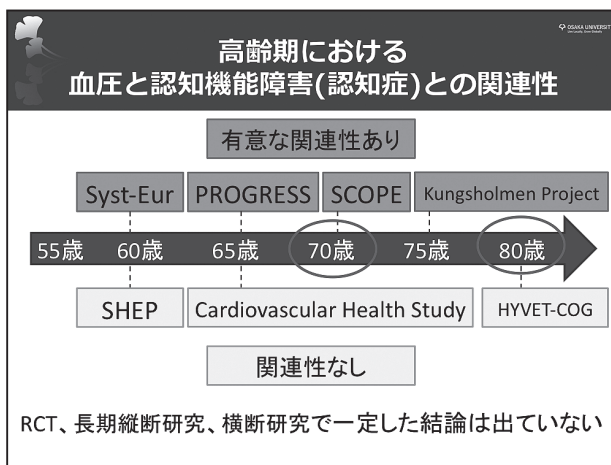
【スライド 7】

加齢していきますと、認知症を含む老化関連疾患が増えてきます。さらに80歳ぐらいまでは、高血圧や糖尿病、脂質異常症が増えると言われており、いわゆる加齢によって起こってくる生活習慣病と老化関連疾患には密接な関係があるだろうと言われていますが、なかなか今までエビデンスが少なかったわけです。今回、われわれは本研究助成金を頂きまして、特に高血圧と認知機能の関係に注目をして解析をしてきました。

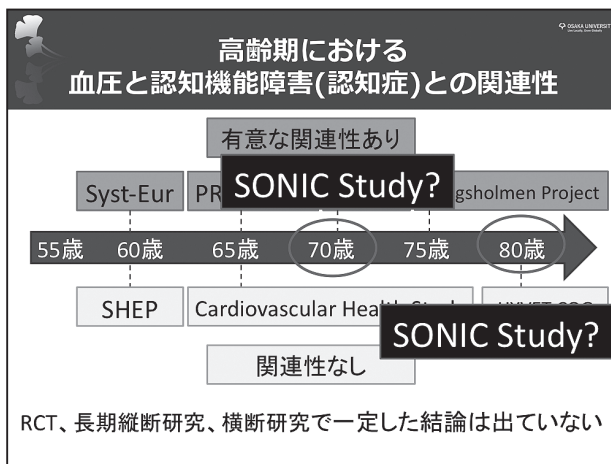
【スライド 8-1, 8-2】

これはかなり乱暴な図ですが、いわゆるRCTとか、長期縦断研究、横断研究、いろいろ合わせると、

スライド 8-1



スライド 8-2



高血圧と認知機能障害との関連には、有意な関係があるとするものもあれば、関連性がないとするものもありまして、私どものSONIC研究を用いて70歳と80歳の年齢の方々とどんな関連があるのかというのを年齢別に調べました。

【スライド9】

目的としては、高齢者を70歳と80歳の年齢別に、生活習慣病、つまり高血圧、糖尿病、脂質異常症、BMIで示される肥満、喫煙、飲酒習慣と認知機能との関連性を、栄養や活動の指標を含めた多変量の解析をすることにより明らかにすることです。

【スライド10】

方法としては、私どもが行っている兵庫県と東京都の疫学調査、SONIC研究と言っていますが、この研究を用いています。基本的な身体情報のデータ、それから動脈硬化度などは頸動脈エコーで行っていきまして、これで明らかにしています。認知機能に関しては、より軽度の認知機能障害を判定できるといわれているMoCA-Jという指標を用いています。それから、生活環境的なデータも調べており、栄養に関してはBDHQを行っています。

【スライド11】

これは記述統計ですけれども、70歳1,000名、80歳973名であり、血圧は80歳になれば、収縮期血圧が有意に高値、拡張期血圧は有意に70歳より低いというデータが出ています。

それから、高血圧の頻度は70歳が約3分の2、80歳が80パーセント以上、高血圧です。糖尿病については、両方で差がありませんでした。動脈硬化は、当然のことながら80歳でこれを有する人が多いことが示されました。

スライド 9



目的

高齢者を70(±1)歳と80(±1)歳の年齢別に、生活習慣病(高血圧、糖尿病、脂質異常症、BMI及び喫煙・飲酒習慣)と認知機能障害との関連性を、栄養や活動の指標を含めた多変量の解析により明らかにする

スライド 10



研究方法



- 対象者: 2010年70歳(69~71歳)1000人、2011年80歳(79~81歳)1000人
- 対象地域: 兵庫県(伊丹市、朝来市)、東京都(板橋区、奥多摩地区)
- 調査方法: 会場調査

本研究で使用した調査内容

《身体的データ》

- 基本情報(年齢、性別、高血圧・糖尿病の既往、内服薬、身長、体重)
- 血圧(収縮期血圧、拡張期血圧、脈圧)
- 頸動脈エコー(max IMT、IMT) ※動脈硬化 IMT又はmax IMT ≥ 1.1mm
- 血液データ(血清アルブミン、TCHO、LDL、HDL、TG)
- 認知機能(MoCA-J total scoreと下位項目)

《生活環境的なデータ》

- 認知機能に関連すると思われる生活環境面(外出頻度、喫煙・飲酒の有無、同居者・別居者・親友の有無、別居者・親友・近隣との交流頻度)
- 食塩・脂質摂取量(BDHQ)

《統計学的解析》 ※統計ソフトは、SPSS ver.21.0 for windows7、有意水準は0.05未満。
従属変数をMoCA-J total scoreとした。独立変数は、相関およびステップワイズ法にて変数選択を行い、重回帰分析を行った。
分析手順は、対象者全体、年齢ごとに分け、年齢ごとの詳細な検討を行った。

スライド 11



結果 70歳と80歳の特徴

	70歳 n=1,000	80歳 n=973	
男性, no. (%)	479 (47.9%)	456 (46.9%)	0.645
収縮期血圧 (mmHg)	140.1 ± 18.1	146.5 ± 18.2	<0.001
拡張期血圧 (mmHg)	79.4 ± 10.7	77.9 ± 10.4	<0.001
脈圧 (mmHg)	60.8 ± 14.5	68.7 ± 15.6	<0.001
心拍数 (回/分)	72 ± 11	73 ± 11	<0.05
高血圧症, no. (%)	538 (65.5%)	757 (82.6%)	<0.001
降圧薬内服治療中, no. (%)	318 (38.0%)	492 (52.9%)	<0.001
糖尿病, no. (%)	182 (22.8%)	215 (23.2%)	0.558
動脈硬化性プラークの頻度 (%)	330 (37.8%)	544 (62.2%)	<0.001
BMI (kg/m ²)	22.9 ± 2.9	22.4 ± 3.0	<0.01

数値は、平均値±標準偏差を表す

【スライド12】

それから、脂質に関しては、いずれもLDLやHDLの値が有意に低いことが出ています。それから、食塩摂取相当量や脂質の摂取相当量は、両群で差がありませんでした。

【スライド13】

認知機能は、MoCA-Jで比べると、80歳になると当然の結果ですが認知機能が下がります。下位項目はほぼ全て80歳で下がっておりました。

【スライド14】

喫煙率には差を認めませんでした。飲酒量はほぼ男性のみの解析になりますが、70歳のほうが多いという結果でした。それから、80歳で一人暮らしの方が多くなり、外出頻度が有意に減少しておりました。

【スライド15】

まず全体で多変量解析を行いました。認知機能を従属変数、つまりMoCA-Jのトータルスコアを従属変数として関連する要因を解析しますと、年齢は有意に関連します。それから、収縮期血圧が上がるほど認知機能が下がるということと、あと、外出頻度が多ければ認知機能が保たれるといったことが明らかになりました。

スライド 12

結果 70歳と80歳の特徴			
	70歳 n=822	80歳 n=923	
血清TCHO (mg/dL)	212.0±35.2	201.2±33.2	<0.001
LDL (mg/dL)	123.2 ± 30.5	115.5 ± 27.9	<0.001
HDL (mg/dL)	62.7 ± 16.2	58.9 ± 15.8	<0.001
TG (mg/dL)	132.5 ± 79.3	131.2 ± 71.9	0.703
TP (g/dL)	7.5 ± 0.5	7.4 ± 0.3	<0.001
ALB (g/dL)	4.4 ± 0.3	4.3 ± 0.3	<0.001
脂質異常症, no. (%)	460 (48.9%)	422 (43.7%)	0.023
食塩摂取相当量	12.3 ± 4.0	12.5 ± 4.5	0.202
脂質摂取相当量	54.2 ± 20.3	56.1 ± 23.7	0.083

数値は、平均値±標準偏差を表す

スライド 13

結果 70歳と80歳の特徴 (認知機能)			
	70歳 n=822	80歳 n=923	
MoCA-J Total score	23.4 ± 3.3	21.8 ± 3.8	<0.001
下位項目 視空間／実行系 (0-5)	4.3 ± 0.9	2.9 ± 1.3	<0.001
命名 (0-3)	2.9 ± 0.4	1.6 ± 1.2	<0.001
注意 (0-6)	4.9 ± 1.1	4.6 ± 1.2	<0.001
言語 (0-3)	1.5 ± 0.9	1.1 ± 0.8	<0.001
抽象概念 (0-2)	1.3 ± 0.7	1.2 ± 0.8	<0.001
遅延再生 (0-5)	1.8 ± 1.6	1.9 ± 1.7	0.557
見当識 (0-6)	5.9 ± 0.4	5.8 ± 0.7	<0.001

数値は、平均値±標準偏差を表す

スライド 14

結果 70歳と80歳の特徴 (生活環境)			
	70歳 n=822	80歳 n=923	
現在喫煙			
あり (%) (男性)	39.4% (87.9%)	39.4% (88.3%)	0.999
飲酒過多 (1日2合以上)			
あり (%) (男性)	5.3% (94.2%)	1.4% (100%)	<0.001
ひとり暮らし (%)	13.1%	20.9%	<0.001
外出頻度 1週間に1回未満 (%)	5.3%	9.2%	<0.001
毎日 (%)	44.2%	31.3%	
別居子あり (%)	77.2%	83.7%	<0.001
親友あり (%)	69.8%	61.0%	<0.001
付き合いのある近所の人数 (人)	2.4 ± 3.1	2.8 ± 2.9	<0.001

数値は、平均値±標準偏差を表す

スライド 15

認知機能に対する重回帰分析		
全体 n=1,680	係数(B)	P値
年齢	-0.14	<0.001
性別 (男性=1,女性=2)	0.18	0.330
収縮期血圧 (< /10mmHg)	-0.11	0.024
糖尿病 (あり=1,なし=0)	-0.35	0.092
動脈硬化 (あり=1,なし=0)	-0.17	0.359
脂質異常症 (あり=1,なし=0)	0.31	0.092
BMI (kg/m ²)	-0.04	0.216
喫煙 (あり=1,なし=0)	-0.64	0.061
過度な飲酒 (あり=1,なし=0)	-0.09	0.852
アルブミン	0.52	0.099
外出頻度 (1=週1回未満, 2=週1~2回, 3=週3~4回, 4=週5~6回, 5=毎日)	0.34	<0.001

スライド 16

認知機能に対する重回帰分析		
70歳 n=808	係数 (B)	P値
収縮期血圧 (</10mmHg)	-0.15	0.015
糖尿病 (あり=1,なし=0)	-0.69	0.013
動脈硬化 (あり=1,なし=0)	-0.05	0.854
脂質異常症 (あり=1,なし=0)	0.32	0.184
BMI (kg/m ²)	-0.09	0.025
喫煙 (あり=1,なし=0)	-0.77	0.051
過度な飲酒 (あり=1,なし=0)	-0.06	0.912
アルブミン	-0.41	0.330
外出頻度 (1=週1回未満, 2=週1~2回, 3=週3~4回, 4=週5~6回, 5=毎日)	0.42	<0.001
性別 (男性=1,女性=2)	0.47	0.054

スライド 17

認知機能に対する重回帰分析		
80歳 n=852	係数 (B)	P値
収縮期血圧 (</10mmHg)	-0.03	0.667
糖尿病 (あり=1,なし=0)	-0.05	0.881
動脈硬化 (あり=1,なし=0)	-0.28	0.291
脂質異常症 (あり=1,なし=0)	0.282	0.297
BMI (kg/m ²)	0.02	0.700
喫煙 (あり=1,なし=0)	-0.20	0.749
過度な飲酒 (あり=1,なし=0)	0.12	0.917
アルブミン	1.38	0.003
外出頻度 (1=週1回未満, 2=週1~2回, 3=週3~4回, 4=週5~6回, 5=毎日)	0.28	0.005
性別 (男性=1,女性=2)	-0.18	0.514

【スライド 16, 17】

これを70歳と80歳で年齢ごとに分けて解析すると、70歳では収縮期血圧が上がれば認知機能が下がる、糖尿病があれば認知機能が下がる、肥満度が上がれば認知機能が下がる、外出頻度が多ければ認知機能が保たれる、こういった関連が出ますが、80歳になると、先ほど見られた生活習慣病の関連は消えて、いわゆる栄養の指標であるアルブミンが多いと認知機能が保たれる、外出頻度が多いと認知機能が保たれる。こういったところのみが有意な関連性を示していました。

【スライド 18】

70歳で高血圧と認知機能の関連がありましたので、それを高血圧のコントロールが良好群と不良群で解析しますと、不良群では、血圧が上がれば認知機能が下がるといった関連が出てきます。この関係性は血圧コントロール良好群では認められませんでした。

【スライド 19】

まとめますと、高齢者認知機能に関する生活習慣病ということで見ると、70歳では収縮期血圧と糖尿病、肥満が有意に関連します。さらに70歳では、高血圧のコントロールが不

スライド 18

認知機能に対する重回帰分析		
70歳 血圧コントロール状況による認知機能との関連		
不良群 n=411	係数 (B)	P値
収縮期血圧	-0.28	0.029
糖尿病	-0.47	0.215
アルブミン	-0.42	0.491
外出頻度	0.41	0.002
性別	0.85	0.010
良好群 n=405	係数 (B)	P値
収縮期血圧	-0.01	0.497
糖尿病	-0.77	0.055
アルブミン	-0.43	0.455
外出頻度	0.41	0.002
性別	0.52	0.097

収縮期血圧 (</10mmHg)
糖尿病 (あり=1,なし=0)
外出頻度 (1=週1回未満, 2=週1~2回, 3=週3~4回, 4=週5~6回, 5=毎日)
性別 (男性=1,女性=2)

スライド 19

結果のまとめ	
➤ 高齢者認知機能に関連する生活習慣病 - 70歳では、SBPと糖尿病、BMIは有意に関連 - さらに70歳では高血圧のコントロールが不良の場合に認知機能低下につながる - 80歳では、SBPと糖尿病、BMIいずれも有意な関連なし - 動脈硬化、脂質異常症、喫煙、飲酒は有意な関連なし	
➤ 高齢者認知機能と関連するその他の要因 - 70歳、80歳ともに外出頻度が関連 - 栄養の指標である血清アルブミン値が80歳のみで有意な関連	

良な場合に、認知機能低下との関連性がありますが、80歳では、収縮期血圧、糖尿病、肥満、といった生活習慣病とはいずれも関連がありません。また、動脈硬化度、脂質異常症、喫煙、飲酒はいずれも有意な関連性はありませんでした。

それ以外の要因としては、外出頻度が両年齢群ともに強く関連があることが分かりましたし、栄養の指標である血清アルブミン値が80歳では有意な関連を示すことが分かりました。

【スライド20】

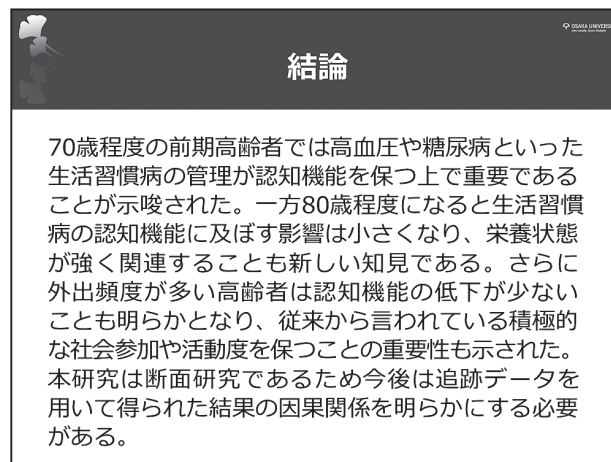
結論として、70歳程度の前期高齢者では、高血圧や糖尿病といった生活習慣病の管理が認知機能を保つ上で重要であることが示唆されました。

一方、80歳程度になりますと、生活習慣病の認知機能に及ぼす影響は小さくなってきて、栄養状態が強く関連することも新しい知見として得られました。

さらに外出頻度が多い高齢者は、認知機能の低下が少ないことも明らかになり、従来から言われている積極的な社会参加や活動度を保つといったことの重要性が示されたと考えられます。

本研究は横断研究ですので、今後は追跡データを用いて因果関係を明らかにするような縦断解析の観点から、生活習慣病と認知機能障害の関連を示していきたいと思っています。

スライド 20



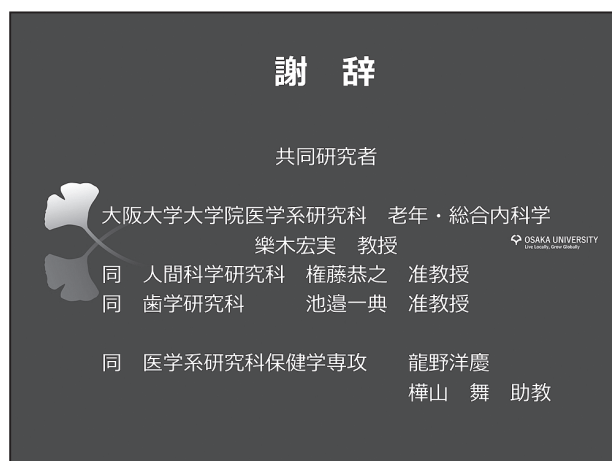
結論

70歳程度の前期高齢者では高血圧や糖尿病といった生活習慣病の管理が認知機能を保つ上で重要であることが示唆された。一方80歳程度になると生活習慣病の認知機能に及ぼす影響は小さくなり、栄養状態が強く関連することも新しい知見である。さらに外出頻度が多い高齢者は認知機能の低下が少ないことも明らかとなり、従来から言われている積極的な社会参加や活動度を保つことの重要性も示された。本研究は断面研究であるため今後は追跡データを用いて得られた結果の因果関係を明らかにする必要がある。

【スライド21】

本研究は大阪大学の医学系研究科 老年・総合内科の樂木先生、人間科学研究科の権藤先生、歯学研究科の池邊先生との共同研究であり、多くのデータの解析は、私どもの研究室の大学院生 龍野さん、樺山助教にいただいたものです。この場をお借りして、御礼申し上げます。

スライド 21



謝 辞

共同研究者

大阪大学大学院医学系研究科 老年・総合内科学
樂木宏実 教授

同 人間科学研究科 権藤恭之 准教授
同 歯学研究科 池邊一典 准教授

同 医学系研究科保健学専攻 龍野洋慶
樺山 舞 助教

質疑応答

会場： 先生のデータに高血圧と認知症の関連性がありますが、直近のアメリカのAHAの指針は収縮期で120です。140ではなくて。日本はまだ改定されていませんが、先生のデータにどんな影響を与えるか。それから、さまざまな ongoing の調査も、まだ未発表の研究も、あるいはそのレビューのところも、どんな動きがありますでしょうか。関連の質問なのですが、できる限り教えていただきたいと思います。

神出： 今、ご質問いただいた点は、最近発表されたスプリント研究の結果を反映してのことかと思います。スプリント研究では、厳格な降圧群と緩徐な降圧群で心血管病に差があるかどうかといったところを見た研究であり、120未満のほうが140未満にするよりもより生命予後は良かったという結果が出ていると聞いております。そういった研究結果から、120未満に血圧を下げたほうがいいのではないかという点を今言われたと思いますが、これは恐らく50歳、60歳代ぐらいの方にはそれは言えるのだろーかと思いますが、私どもが対象にしているような70歳以上の高齢者の方については、スプリントの中にはそういった年齢層の対象者の方も含まれてはいるのですが、やはりまだまだ検討が必要かと思っています。特に私どものSONIC研究では、血圧が低い群で、転倒の割合が多いといったデータも出ていまして、心血管病である脳卒中や心筋梗塞はもしかしたら減るかもしれませんが、いわゆる健康寿命を脅かすような転倒とか、認知機能の悪化といったところにつながる可能性があると考えていますので、やはり、心血管病の発症だけではなくて、そういった観点から今後は血圧の管理の指標というものを見ていく必要があるのではないかと考えています。

私ども、現在、主に超高齢者の血圧管理で幾らぐらいにするのが健康寿命に寄与するかといった研究を、これとは別の研究費を頂いてやっていますので、そういった今後の高齢者、超高齢者を扱った高血圧の管理基準に関する検討をもっと深めていけば、その辺りには答えが出てくるのではないかなと思っています。

座長： 先生は重回帰モデルの推定結果に基づきお話しされましたが、今のご質問は、結果として多分高血圧だとおっしゃっておられ、120以上か140以上かの問題ではないように思います。先生の今回の研究の結果もこの事を示唆されている様に思います。

神出： そうですね。本研究に関しては、いわゆる血圧を連続値として扱っていますので、血圧が10下がれば、大体MoCAという認知機能の指標の点数が0.1ぐらい下がりますよというような検討です。先ほどのご質問にあったような120未満にするのか、140未満にするのかという点については、行えておりません。

座長： ダミー変数を使えば今のモデルでも十分識別は出来ますね。

神出： はい。この検討では、それに関しては答を出せていません。しかしそれに関しても実はわれわれ調べてはおりまして、高血圧治療ガイドラインどおりの、いわゆる先ほどのstratifiedしたところでは、140未満にした群と140以上ある群で認知機能への影響は、やはり高い群のほうが強いということは出しているのですけれども、いわゆるどちらがいいのかというところは、もう少し検討が必要かなと思います。

座長： 私も自分の血圧が気になるので、血圧に関する新聞・雑誌の記事は気を付けて読むのですが、何故120か、140かという数字を取り上げて大騒ぎしているのか理解に苦しみます。せっかく血圧という連続値のデータを持ちながら、120か、140かで別々の層に分けてしまうのは何とももったいない話しですよ。これもダミー変数を使えばデータポイントを減らさず、モデルの精度を上げられると思うのですが。

神出： そうですね。

座長： それから、もう一つ、方法論について。この重回帰モデルはかなり多くの変数で成り立っており、ご苦労されたと思います。ただ、係数のP値が結構高くなってしまっているのは、多重共線性が起こっている可能性があるのではないのでしょうか。ステップワイズで処理されたとのことですが、もう少し思い切って変数を減らしたり、グループ分けしながら少しずつ選んでステップを続けるなど工夫されたらどうでしょうか。そうすれば、せっかく集められたデータをフルに活かす事が出来るのではないかと思います。

神出： ありがとうございます。ある程度、多重共線性については検討させてもらっているのですが、先生が言われたように、確かに非常にたくさんの変数を入れていますので、もう少しグループ化してやるという検討も今後してみたいなと思います。ありがとうございます。

座長： ありがとうございました。恐らく次の鶴川先生のテーマとも関連していますので、ご質問、コメントはそこでまたいただくことにして、神出先生のご発表はこれで終わりにしたいと思います。