

主催：一般社団法人Jミルク <http://www.j-milk.jp/>

セミナー事務局 〒104-0045 東京都中央区築地4丁目7番1号 築地三井ビル 5階
TEL (03) 6226-6352 FAX (03) 6226-6354

No.34

急増する認知症の予防： 食事の重要性とミルクの効用

福岡県久山町では、1961年より精度の高い生活習慣病の疫学調査が行われています。時代とともに認知症、特にアルツハイマー病の有病率が増加傾向にあり、その背景にアルツハイマー病の強い危険因子である糖尿病の増加があることがわかってきました。認知症予防に、運動と和食に牛乳・乳製品を加えた食事パターンが有効であることが明らかになりました。特に牛乳・乳製品の予防効果は強いと考えられます。

清原 裕(きよはら ゆたか)

九州大学大学院医学研究院環境医学分野教授

プロフィール

医学博士。1976年ソビエト連邦ロストフ国立医科大学を卒業後、九州大学医学部第二内科講師を経て現職。日本の代表的な疫学研究・久山町研究の主任研究者。著書は「高齢者における生活習慣病の疫学—久山町研究から—」など多数。



認知症—超高齢社会の 大きな課題—

わが国では、総人口に占める65歳以上の人口の割合、すなわち高齢化率が1960年の5.7%から2012年の24.1%へとこの50年間で大幅に増大し、現在国民の4人に1人が65歳以上という超高齢社会を迎えています。それに伴い認知症高齢者が急増し、大きな医療・社会問題となっています。最近報告された厚生労働省による全国調査の推計によれば、わが国では認知症を有する高齢者の数が2012年時点で460万人に達していることが明らかとなりました。認知症の原因は様々ですが、アルツハイマー病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、また治療法も確立され

ていません。このような現状の中で有効な認知症の予防対策を策定するには、疫学調査によって地域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用です。

久山町研究は、福岡県久山町の地域住民における生活習慣病の実態を50年間にわたり見守り続けてきましたが、現在は認知症が大きな課題になっています。本日は久山町研究で明らかになってきた地域住民における認知症の実態とその予防のあり方についてお話しします。

久山町研究の特徴

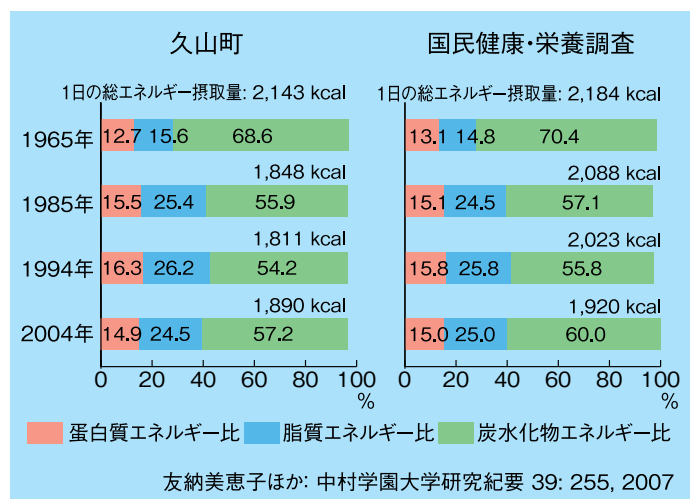
久山町は、福岡市の東に隣接する人口約8,400人の比較的小さな町です(図1)。町住民の年齢・職業構成は、1961年の調査開

始時点から現在に至るまで日本全国のそれとほとんど変わりありません。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推移しています(図2)。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ましょう。久山町研究では、1961年、1974年、1983年、1993年、2002年に行われた循環器健診を受診した40歳以上の住民から心血管病の既発症者を除いて、それぞれ1960年代(1,618人)、1970年代(2,038人)、1980年代(2,459人)、1990年代(1,983人)、2000年代(3,123人)の集団を設定し、脳卒中、虚血性心疾患の発症を主な標的疾患としてすべての集団をほぼ同じ方法で現在まで追跡しています。いずれの集団も脱落例はほとんどいません(追跡率99%以上)。また、1985年、

図1 久山町の位置と人口の推移



図2 久山町と国民栄養調査における栄養比率の年次推移



1992年、1998年、2005年、2012年の計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ています。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）といずれも高いレベルにあります。現在、この有病率調査を受診した人たちを全員追跡し、亡くなった人の80%を剖検して死因や認知症の病型を詳細に調べ、非認知症例からの認知症の発症率やその危険因子・防御因子を検討しています。認知症はとくに病型診断が難しいことから、剖検によって脳を調べて病型を確定することが研究の精度を保つうえで重要です。この疫学調査はわが国を代表する本格的な認知症のコホート研究です。

認知症の疫学

1985年～2012年に久山町で行われた認知症の有病率調査の成績を比較し、わが国の地域高齢者（65歳以上）における認知症有病率の時代的推移を検討してみました（図3）。

全認知症の粗有病率は、1985年の6.7%から1992年の5.7%にやや減少しましたが、その後1998年の7.1%から2012年の17.9%まで有意に上昇していました。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ます。性・年齢調整後の全認知症の有病率も同じように時代とともに増加していました。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）上昇しているといえましょう。

認知症の病型別にみると、血管性認知症の粗有病率は1985年2.4%、1992年1.9%、1998年1.7%と減少傾向にありましたが、2005年に3.3%とやや上昇に転じ2012年は3.0%でした。一方、アルツハイマー病の粗有病率は1985年の1.4%から2012年の12.3%にかけて時代とともに約9倍と着実に増えました。その他の原因によるものと病型不明を併せた認知症の有病率は、血管性認知症と同じパターンを呈していまし

た。年齢階級別にみると、血管性認知症の有病率は80歳以上で時代とともに上昇し、アルツハイマー病の有病率は75歳から79歳の年齢層および80歳以上の年齢層で増えていました。つまり、認知症有病率の最近の急増は、とくに後期高齢者におけるアルツハイマー病の増加によることが明らかです。

この久山町のデータを全国の高齢者に当てはめてみると、現在日本では約550万人の認知症高齢者がいることになります。今後10年間このまま認知症の有病率が増加すれば、30年後には1千万人の認知症高齢者が出現することになります。

さらに久山町の60歳以上の高齢者1,193人を17年間追跡した調査の成績より、高齢者が生涯に認知症になる確率をシミュレーションして求めてみました。その結果、その確率は55%となりました。これは60歳以上の高齢者は死ぬまでに2人に1人が認知症になること、つまり夫婦がどちらも長生きするとどちらか1人は認知症になることを意味します。認知症は国民全体の切実な問題です。

脳卒中発症率の時代的变化

なぜ認知症がこのように増えたのでしょうか。その原因を探るために、先ほど紹介しました1960年代～2000年代の集団（40歳以上）をそれぞれ7年間追跡した成績を比較して、認知症と密接な関係がある脳卒中の発症率の時代的推移を年齢調整して検討してみました。その結果、脳卒中発症率（対1,000人年）は、男性では1960年代の14.34から1970年代の6.99まで51%、女性はそれぞれ7.19から4.07まで43%大幅に低下し、その後2000年代の男性4.22、女性2.12まで緩やかに低下しました。つまり、脳卒中発症率の増加によって認知症の急増がもたらされたのではないことがわかります。

認知症危険因子の時代的变化

さらに、久山町の5集団（40歳以上）の健

診成績で脳卒中あるいは認知症の危険因子の頻度を年齢調整して比較し、その時代的变化を検討してみました。

脳卒中の最大の危険因子であり、血管性認知症と関連が深い高血圧（140/90mmHg以上または降圧薬服用）の頻度の時代的推移をみると、男性では1961年の38.4%から2002年の41.3%までほとんど変化がなく、女性では35.9%から30.8%へとやや減少傾向にありました。一方、降圧薬服用者の割合は1961年には男女とも約2%でしたが、時代とともに増加し2002年には男性17.5%、女性16.2%となりました。その結果、この間高血圧者の収縮期血圧の平均値は男性では161 mmHgから148 mmHgへ、女性では163 mmHgから149 mmHgへと大幅に低下しました。また、喫煙率は男性で75.0%から47.4%へ、女性で16.6%から8.5%へと有意に低下しました。飲酒率は男性では70%前後で大きな変化はありませんでしたが、女性では1961年の8.3%から2002年の29.3%まで増加しました。

これに対し、肥満の有病率は男性では1961年の7.0%から2002年の29.2%へ、女性ではそれぞれ12.9%から23.8%へと増加しました。同様に、高コレステロール血症の頻度は男性では2.8%から22.2%へ、女性では6.6%から35.3%へと、糖代謝異常（糖尿病と予備群）の頻度も男性では11.6%から54.0%へ、女性では4.8%から35.1%へと、それぞれ大幅に増加していました。糖代謝異常を正確に判定するには75g経口糖負荷試験を行わなければいけません。スライドは75g経口糖負荷試験を行った時の糖代謝異常の診断基準（WHO）です（図4）。この診断基準では、空腹時血糖値110mg/dL未満かつ負荷後2時間血糖値140mg/dL未満を正常耐糖能、空腹時血糖値126mg/dL以上または負荷後2時間血糖値200mg/dL以上を糖尿病、その間を空腹時血糖異常（IFG）または耐糖能異常（IGT）と判定します。IFGとIGTを併せて予備群とも呼びます。1988年と2002年の久山町の健診では、

図3 認知症の有病率の時代的变化 久山町男女、65歳以上

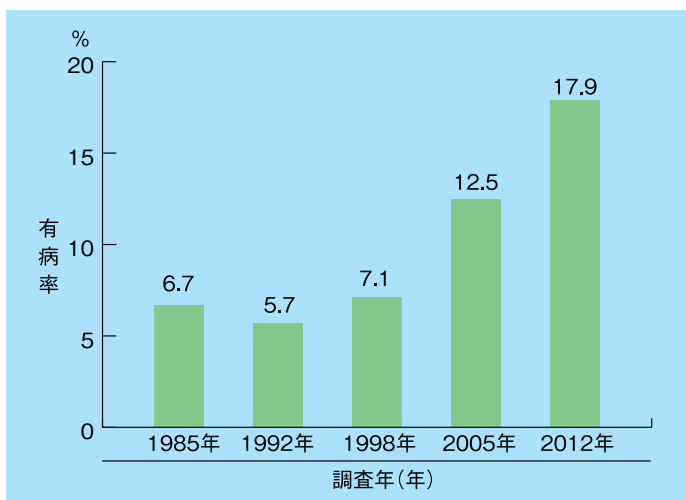


図4 糖代謝異常の診断基準（1998年のWHO基準）

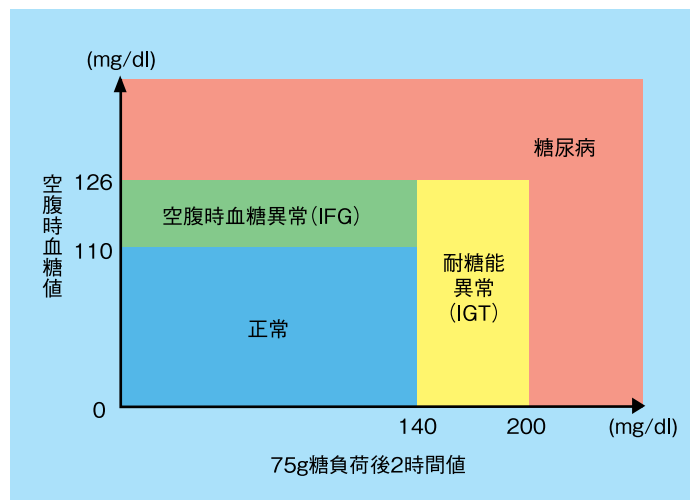
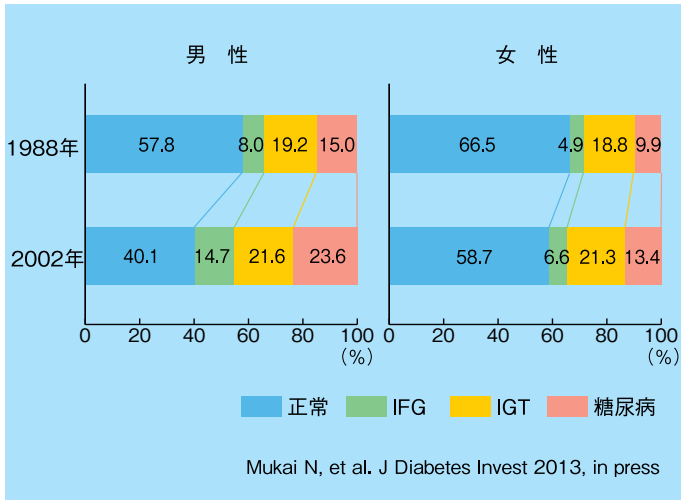


図5 糖代謝異常の頻度の時代的变化
1988年(2,490名)と2002年(2,779名)の比較、40-79歳



40~79歳の受診者のほぼ全員に75g経口糖負荷試験を行い、耐糖能レベルを正確に判定しました。その成績をみると、糖尿病の頻度は1988年では男性15.0%、女性9.9%でしたが、2002年ではそれぞれ23.6%、13.4%に増加していました(図5)。この間、IGTの頻度は男性では19.2%から21.6%に、女性では18.8%から21.3%に、IFGの頻度もそれぞれ8.0%から14.7%、4.9%から6.6%に上昇しました。つまり、最近の地域住民では肥満の増加とともに糖尿病、IGT、IFGのいずれも増加し、この年齢層の男性の約6割、女性の約4割が何らかの糖代謝異常を有すると考えられます。

以上をまとめると、日本人の地域住民では高血圧の有病率に大きな変化はないものの、降圧療法の普及により高血圧者の血圧コントロールは明らかに改善し、また喫煙率も時代とともに低下しました。したがって高血圧や喫煙が認知症の増加の要因ではないことが示唆されます。一方、食生活の欧米化や自家用車の普及に伴う運動不足の蔓延など生活習慣の変化が影響して、代謝性危険因子である肥満、脂質異常症、糖代謝異常が時代とともに大きく増加しました。これが認知症の増加に関与している可能性が出てきました。

老年期認知症の危険因子 —糖代謝異常

そこで、急増している糖代謝異常が認知症の要因(危険因子)であるか否かを検証するために、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、60歳以上の認知症のない高齢住民1,011人を15年間追跡した成績で、追跡開始時のWHO基準に基づく耐糖能レベルと認知症発症の関係を性・年齢調整した相対危険度で検討しました(表)。

その結果、血管性認知症およびアルツハイマー病の発症リスクは耐糖能レベルの悪化とともに上昇し、血管性認知症のリスクはすでにIGTのレベルから、アルツハイマー病のリスクは糖尿病レベルで有意に上昇していま

た。多変量解析で性、年齢、教育歴、高血圧、心電図異常、肥満度(BMI)、腹圍/腰圍比、血清総コレステロール、脳卒中既往歴、喫煙、飲酒、余暇時の運動の影響を除くと、血管性認知症の発症リスクの有意性は消失しましたが、アルツハイマー病のリスクは糖尿病群で2.1倍有意に上昇していました。以上より、糖尿病/IGTは合併する他の危険因子を介して血管性認知症のリスクを高め、アルツハイマー病とは独立した関係があるといえます。近年、わが国では糖尿病頻度が急速に上昇しており、それが認知症、とくにアルツハイマー病の有病率増加の背景にあるといえるでしょう。

高血糖 / 糖尿病が認知症 発症に関与する機序

糖尿病を含む糖代謝異常は、さまざまな機序によって認知症の発症リスクを上昇させると考えられています(図6)。高血糖/糖尿病は脳動脈硬化を進展させて脳卒中、とくに脳梗塞を発症させるとともに、微小血管病変を形成して潜在的脳虚血を引き起こし、血管性認知症の原因となることが知られています。また、高血糖状態が長期間持続することで糖毒性によって終末糖化産物が形成されるとともに、細胞内の酸化ストレスが増大します。それが脳の機能的・構造的異常を徐々に促進して脳の老化をもたらす、最終的にアルツハイマー病様変化につながるという考えもあります。また、高インスリン血症がアルツハイマー病発症に関わる可能性も指摘されています。アルツハイマー病は、脳にベータアミロイド(Aβ)というタンパクが凝集して老人斑を形成し神経細胞を破壊することで発症しますが、インスリンはAβの分泌を促進しその分解を阻害する

表 耐糖能レベル別(WHO基準)にみた病型別認知症発症の相対危険度
久山町男女1,011人、60歳以上、1988-2003年

病型	耐糖能レベル	対象者数	発症者数	相対危険度	
				性・年齢調整	多変量調整
血管性認知症	正常	559	27	1.0 (基準)	1.0 (基準)
	IFG	73	6	1.4	1.0
	IGT	235	20	1.9*	1.4
	糖尿病	150	12	2.1*	1.8
アルツハイマー病	正常	559	51	1.0 (基準)	1.0 (基準)
	IFG	73	5	0.6	0.6
	IGT	235	29	1.5	1.6
	糖尿病	150	20	1.9*	2.1*

*p<0.05 vs. 正常
IFG: 空腹時血糖異常、IGT: 耐糖能異常
多変量調整の調整因子: 性、年齢、教育歴、高血圧、心電図異常、BMI、腹圍/腰圍比、血清総コレステロール、脳卒中の既往歴、喫煙、飲酒、運動
Ohara T, et al. Neurology 77:1126, 2011

いわれています。その結果、Aβが過剰となり老人斑形成や神経原線維変化をもたらすと考えられています。インスリン分泌は、糖尿病に至らない糖代謝異常(IGT)の段階で最も亢進していることが知られています。つまり、糖尿病を含む糖代謝異常は、脳にAβが沈着しやすい病態といえます。

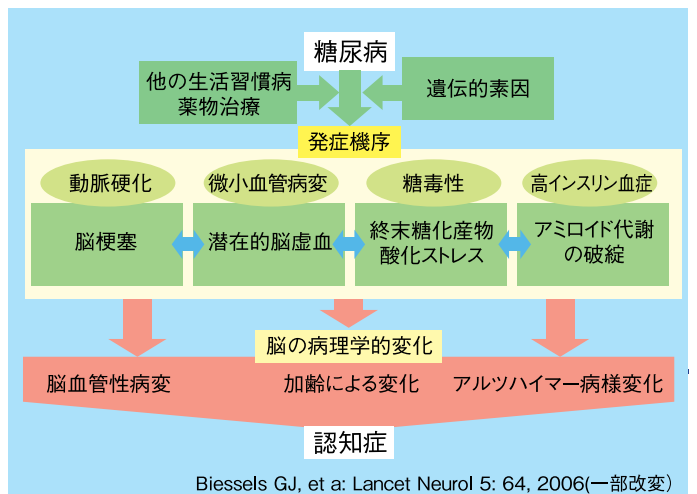
老年期認知症の防御因子

認知症には予防薬も無く、特効薬もありません。したがって、認知症を予防するには危険因子を同定してそれを是正するとともに、防御因子を見出してそれを活用する必要があります。久山町研究ではいくつかの防御因子を発見しましたのでご紹介します。

1) 運動

1995年に、久山町研究は世界で先駆けて余暇時あるいは仕事での運動量の多い群でアルツハイマー病の発症リスクが有意に低いことを報告しました(相対危険度0.2)。久山町ではウォーキングあるいはそれ以上の強度の運動を1日30分以上、週3回以上行うことでその予防効果が認められます。その後、多くの研究でこの問題が検討され、運動が認知症の有意な防御因子であることはほぼ定説となっています。これらのデータを1つに集めて検討したメタ解析によれば、運動は血管性認

図6 糖尿病と認知症の関係



知症およびアルツハイマー病のリスクを40～50%減少させるといわれています。今後、認知症予防に最も有効的な運動の種類や量を明らかにしていく必要があります。

2) 食事パターン

海外の追跡研究では、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、乳製品および赤肉を控える食事に少量のワイン)はアルツハイマー病のリスクを減少させるという報告が散見されます。しかし、わが国には伝統に育まれた固有の食文化があり、海外の食生活をそのまま国内に持ち込むことはなかなかできません。そこで、1988年に設定した久山町集団のうち食事調査を受けた認知症のない60～80歳の1,006人を対象にした追跡研究において、わが国の地域住民が有する様々な食事パターンの中で認知症発症に影響を与えるものを検証しました。

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検討すると、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抽出されました(図7)。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ます。次にこの食事パターンを点数化し、さらにその傾向の強さで対象者を4分位(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ました。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ました(図8)。病型別にみると、この関係は血管性認知症およびアルツハイマー病でも認められました。

減らすとよい食品となった米は、単品で見ると認知症発症と関連がありませんでした。一定の摂取カロリーの中で、米(ごはん)の摂取量が多いほど他の食品(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、主菜・副菜を

図7 認知症予防のための食事

増やすといいもの	減らすといいもの
牛乳・乳製品	お米
大豆・大豆製品	お酒
緑黄色野菜	
淡色野菜	
海藻類	ご飯を減らすと いつもより野菜を 多く食べられるね!
果物・果物ジュース	
芋類	
魚	
卵	

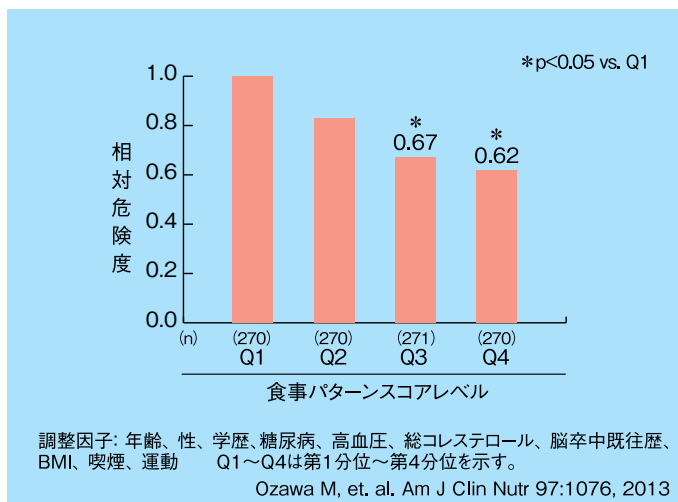
しっかり摂ってバランスの良い食事を心がけることが認知症のリスクを減らすうえで有効と考えられます。

3) 牛乳・乳製品

上記の食事パターンの中で牛乳・乳製品について注目し、認知症の予防効果を検証しました。1988年の認知症のない久山町住民(60歳以上)を牛乳・乳製品の摂取量で4等分して4つの群に分け、17年間追跡した成績で認知症発症との関係を検討しました。その結果、性・年齢調整したアルツハイマー病の発症率(対1,000人年)は第1分位18.3、第2分位14.6、第3分位11.4、第4分位13.8と牛乳・乳製品の摂取量の増加に伴い有意に低下しました。血管性認知症の発症率もそれぞれ9.6、10.9、6.7、6.3と一貫して有意に低下しました。さらに多変量解析で、他の危険因子を調整すると、牛乳・乳製品の摂取は特にアルツハイマー病の有意な防御因子でした(第4分位の相対危険度0.63)(図9)。

地中海式食事法では牛乳・乳製品(特に高脂肪の乳製品)を控えることを勧めています。日本人はその摂取量が多いほど認知症の予防効果があると考えられます。この違いは欧米人に比べて日本人の牛乳・乳製品の摂取量が少ないことによると思われる。牛乳・乳製品に多く含まれるカルシウムやマグネシウムは、認知症に対して予防効果があることが久山町の追跡調査で明らかになっています。また、牛乳・乳製品にはビタミンB₁₂が多く、このビタミンはアルツハイマー病の危険因子と報告される血漿ホモシステイン値を低下させる作用があります。さらに、牛乳・乳製品に含まれるホエイ蛋白はアルツハイマー病の危険

図8 食事パターンレベル別にみた全認知症発症の相対危険度 久山町男女1,006人、60-80歳、1988-2005年、多変量調整



因子であるインスリン抵抗性を改善させるとの報告もあります。牛乳・乳製品の摂取は高血圧や糖尿病などの生活習慣病の改善効果もあると報告されていますが、上記の機序を介して脳卒中や認知症に対して予防的に作用することが示唆されます。

久山町の疫学調査から認知症は生活習慣病であることがわかってきました。認知症のリスクを減らすには、糖尿病をはじめとするその危険因子を管理するとともに、運動や食生活を是正するが重要といえましょう。

用語解説

コホート研究…疫学研究(地域や集団において、病気の頻度や要因を統計的に調査する学問)の手法の一つで、集団を長期にわたって追跡調査する。病気とその危険因子・防御因子の因果関係を証明するうえで有用。

多変量解析…互いに関係のある複数の要因(変数)を同時に解析し、特定の要因と結果(病気)の関連性を明確にする統計的手法。

図9 乳製品の摂取量別にみた認知症発症の相対危険度 久山町男女1,081名、60歳以上、1988-2005年、多変量調整

