

認知症予防と栄養・代謝、がんに関する研究 ～1次予防から3次予防を考える～
(22-2)

主任研究者 櫻井 孝 国立長寿医療研究センター 予防科学研究部 (部長)

研究要旨

本研究班は、認知症の一次から三次にわたる予防科学に係る課題を解決するため、研究所の複数の部門と病院とを統合したデータベースを構築・活用し、以下の3つの研究を推進した。

- ① 認知症の低栄養の意義とメカニズムの解明
- ② 高齢者糖尿病における糖代謝異常がフレイル、認知機能、脳構造変化に及ぼす影響
- ③ 認知症とがん ～逆相関のメカニズムとがん検診のあり方に着目して

課題①では、もの忘れ外来データを用いて MCI・AD 患者において低栄養状態が BPSD の悪化に影響を及ぼすことを縦断的に明らかにし、MCI といった早期の状態から栄養状態の評価・対策を行う重要性を示すことができた。また、NILS-LSA データを活用して、筋肉量の減少がその後の認知機能低下を早めることを明らかにし、認知症予防のために MCI よりも早期の段階から体組成を継続的に評価する必要性を示すことができた。

課題②では、高齢者 2 型糖尿病 100 名を対象とした 24 ヶ月間の前向き観察研究を行うことで持続血糖モニタリング (CGM) を用いて評価した糖代謝異常が認知機能、脳構造変化やフレイルに及ぼす影響、また、糖代謝異常に関連する食生活、身体活動量や睡眠などの生活習慣要因を明らかにする。これまでの解析の結果、CGM で評価した高血糖が認知機能、特に遂行機能、ワーキングメモリと関連すること、また高血糖は、ラクナ梗塞、血管周囲腔の拡大などの脳小血管病と関連することが明らかになった。

課題③では、1)「認知症とがん」をテーマとする先行研究の整理、2)「認知症とがん」に関わる保健医療従事者へのニーズ調査、3) 先行研究とニーズ調査を受けた質問紙調査の設計を進め、5,148 名を対象に質問紙調査を行った (回収率 72%)。うち、主介護者である家族 1,622 名のデータを予備的に解析した結果、本研究の対象集団は比較的健診は受診しているものの、がん健診は既存のデータと比べて受診率が低い状況が示された。

なお、本研究班の3つの課題は、認知症施策推進大綱の5つの基本的な考え方のうち、「予防」「医療・ケア・介護サービス・介護者への支援」「研究開発・産業促進・国際展開」の柱に資する。本研究で得られた知見を、国内関係者のみならず、国際共同研究者にも提供し、国際比較を通じて、より洗練化された知見の創出にも貢献する。

主任研究者

櫻井 孝 国立長寿医療研究センター 予防科学研究部（部長）

分担研究者

黒田 佑次郎 国立長寿医療研究センター 予防科学研究部（主任研究員）

杉本 大貴 国立長寿医療研究センター 予防科学研究部（研究員）

岸野 義信 国立長寿医療研究センター 予防科学研究部（外来研究員）

松本 奈々恵 国立長寿医療研究センター 予防科学研究部（特任研究員）

藤田 康介 国立長寿医療研究センター 予防科学研究部（特任研究員）

内田 一彰 国立長寿医療研究センター 予防科学研究部（特任研究員）

安藤 貴史 国立長寿医療研究センター 予防科学研究部（外来研究員）

徳田 治彦 国立長寿医療研究センター 臨床検査部（部長）

川嶋 修司 国立長寿医療研究センター 代謝内科部（室長）

三浦 久幸 国立長寿医療研究センター在宅医療・地域医療連携推進部（部長）

A. 研究目的

認知症の「予防」には、改善可能な危険因子の特定が重要である。中年期における肥満や高血圧などのメタボリックシンドロームは、認知症の危険因子であることが広く知られているが、その関係性は高齢期では弱くなる。肥満は、むしろ高齢期では保護的に働く可能性が指摘されており、体重減少ややせを含む低栄養が認知症のリスクであるとされる。しかし、そのメカニズムは明らかにされていない。加えて、メタボリックシンドロームのうち糖尿病は中年期だけではなく、高齢期においても一貫して認知症のリスクであることが報告されている。わが国では高齢者糖尿病の増加によりさらに認知症が増加することが推定されており、高齢者糖尿病に合併する認知症を抑制する介入手段の開発は喫緊の課題である。

高齢化社会で「認知症とがん」は、もっとも関心の高い疾患群であり、認知症に併発するがんへの対応は、認知症との「共生」に欠かせない視点である。近年、認知症とがんの発生に関する疫学研究が、欧米を中心に行われている。担がん患者では認知症の合併が少ないが、認知症に併発するがんについては不明である。また、認知症の予後は長期に及び、患者とその家族はしばしば、がん検診の意思決定に関与する。しかし、認知症の人に対するがん検診の指針は示されておらず、また、介護者にとって検診の意思決定はストレスになりやすい。当事者とその家族が、検診について十分な情報を持つことは、意思決定の質を向上させることにつながる。

上記の一次から三次にわたる予防科学に係る課題を解決するには、研究所の複数の部門と病院とを統合したデータベース(DB)を構築する必要がある。以上を踏まえて、本研究ではつぎの3つの研究を行う。

- ① 認知症の低栄養の意義とメカニズムの解明

- ② 高齢者糖尿病における糖代謝異常がフレイル、認知機能、脳構造変化に及ぼす影響
- ③ 認知症とがん ～逆相関のメカニズムとがん検診のあり方に着目して

本研究の実施により、アルツハイマー病(AD)に関連した体重減少のメカニズムや高齢者糖尿病に合併するフレイルや認知症の発症機序が解明され、各種診療ガイドラインに資する成果を提供することにつながり、新オレンジプランの実現、医療・福祉の向上、医療経済効果に寄与することが期待される。

B. 研究方法

- ① 認知症の低栄養の意義とメカニズムの解明

もの忘れ外来データ、および NLS-LSA、BATON、MULNIAD のデータともの忘れ外来データを統合した DB を用いた観察研究である。もの忘れ外来データを用いた研究では、MCI および AD 患者を対象に、体重や体組成、MNA-SF(Mini Nutritional Assessment Short-Form)などを用いて栄養状態を定義し、認知機能や行動心理症状(BPSD)、死亡などのアウトカムとの関連を調査する。NLS-LSA データともの忘れ外来データを統合した DB を用いた研究では、前臨床期や健常な状態から認知症発症後までの体重や体組成などの栄養状態の経時変化とその関連因子を検討する。BATON、MULNIAD データともの忘れ外来データを統合した DB を用いた研究では、MCI および AD 患者を対象に体重減少などの低栄養に関連する脳領域や脳機能を検討する。

- ② 高齢者糖尿病における糖代謝異常がフレイル、認知機能、脳構造変化に及ぼす影響

本研究は、認知症のない高齢者 2 型糖尿病 (70 歳以上 85 歳以下) 100 名を対象とした 24 ヶ月間の前向き観察研究である。CGM は、Freestyle リブレ Pro (アボット社)のセンサーを最大 14 日間、非利き手の上腕部に装着し、測定期間中の平均グルコース値、変動係数(%CV)に加えて、指針に沿って適正域 (70~180mg/dL, %Time in range, %TIR)、高血糖域 (>180 mg/dL, %Time above range, %TAR)、低血糖域 (<70 mg/dL, %Time below range, %TBR)が測定期間中に占める割合を算出する。認知機能は、全般的認知機能 (MoCA-J)、記憶 (10 単語記銘)、情報処理速度 (符号)、注意/遂行機能 (Trail Making Test)、言語流暢性 (単語想起課題)を評価する。ベースラインおよび 24 ヶ月後に、頭部 MRI 画像検査 (3D-T1, T2, 3D-FLAIR, T2*, DWI 画像)を実施する。横断解析では、重回帰分析により、初回登録時の高血糖や低血糖、血糖変動などの血糖異常と脳構造や認知機能との関連を明らかにする。縦断解析では、初回登録時の血糖異常が、脳構造や認知機能の経時的変化に及ぼす影響を線形混合効果モデルにより明らかにする。

- ③ 認知症とがん ～逆相関のメカニズムとがん検診のあり方に着目して

「認知症とがん」をキーワードとし、医学系データベースを用いたレビューを行った。また、がん疫学の専門家や認知症初期集中支援チームに聞き取り調査を行った。これらの調

査結果から、国内における認知症の人のがん検診（胃がん、肺がん、大腸がん、子宮がん、乳がん検診）の利用パターンと阻害要因の実態について、もの忘れ外来受診者を対象に質問紙調査を行うことを決定した。対象者は2010年4月から2018年10月までに、もの忘れ外来を受診した患者のうち、生存が確認できている5148人とした。

（倫理面への配慮）

本研究は「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守し「倫理・利益相委員会」の審査を受けた上で実施した。

C. 研究結果

① 認知症の低栄養の意義とメカニズムの解明

MCI・AD患者における栄養状態の意義として、もの忘れ外来データを用いてMCI・AD患者において低栄養状態がBPSDの悪化に影響を及ぼすことを縦断的に明らかにし、MCIといった早期の状態から栄養状態の評価・対策を行う重要性を示した。また、NILS-LSAデータを活用して、筋肉量の減少がその後の認知機能低下を早めることを明らかにし、認知症予防のためにMCIよりも早期の段階から体組成を継続的に評価する必要性を示した。

統合DBの構築に関しては、147名分のNILS-LSAともの忘れ外来データを統合したDBの構築が完了した。BATON、MULNIADデータともの忘れ外来データの統合に関しては、現在両DBに共通する対象者の選定を行っている。

② 高齢者糖尿病における糖代謝異常がフレイル、認知機能、脳構造変化に及ぼす影響

2022年度は、初期評価で得られたCGM指標と認知機能および脳構造変化との横断的関連を検討した。重回帰分析の結果、%TARはTrail Making Test Bと正に関連し（標準化 $\beta=0.27$, $p<0.05$ ）、逆唱とは負に関連した（標準化 $\beta=-0.25$, $p<0.05$ ）。一方で、%TIRは、逆唱の得点と正に関連し（標準化 $\beta=0.25$, $p<0.05$ ）、Trail Making Test Bと負に関連した（標準化 $\beta=-0.26$, $p<0.05$ ）。%CVおよび%TBRと関連する認知機能はなかった（Diabetes Obes Metab. 2022 Sep 9. doi: 10.1111/dom.14866.）。さらに、CGM指標と脳構造変化、特に脳小血管病との関連を検討した結果、%TIR（OR = 0.95, 95% CI = 0.91–0.99）、%TAR（OR = 1.05, 95% CI = 1.01–1.09）が中等症以上の脳小血管病スコアと関連した。また、各脳小血管病との関連においては、%TIRと%TARがラクナ梗塞（%TIR, OR = 0.96, 95% CI = 0.92–1.00; %TAR, OR = 1.04, 95% CI = 1.00–1.09）および血管周囲腔の拡大（%TIR, OR = 0.96, 95% CI = 0.92–0.99; %TAR, OR = 1.04, 95% CI = 1.00–1.07）の有無と関連した。つまり、CGMで評価した高血糖が、遂行機能およびワーキングメモリの低下、また脳小血管病と関連することが明らかになった。

③ 認知症とがん ～逆相関のメカニズムとがん検診のあり方に着目して

認知症初期集中支援チームからは、認知症とがん検診の実態の把握とともに支援につながるツールの必要性が述べられた。検診受診行動の阻害要因として、認知症の進行の程度、

生活機能障害の程度、家族構成（同居家族の有無）、介護者の有無、家族のヘルスリテラシー、そしてケアサービス提供者のヘルスリテラシー等が挙げられた。質問紙調査の結果では、対象者 5,148 名のうち、3,704 名から回答を得た（回収率 72%）。主介護者である家族 1,622 名を分析の対象とした。健診の受診行動に関する設問では、患者本人が過去 1 年間に健診等（健康診断、健康診査及び人間ドック）を受けていたのは、45.3%であった。一方で、がん検診の受診状況は、胃がん（過去 1 年間, 10.1%; 過去 2 年間, 5.7%）、肺がん（過去 1 年間, 18.1%; 過去 2 年間, 5.7%）、大腸がん（過去 1 年間, 13.7%; 過去 2 年間, 6.2%）、乳がん（過去 1 年間, 2.9%; 過去 2 年間, 1.7%）という結果であった。

D. 考察と結論

① 認知症の低栄養の意義とメカニズムの解明

本年度は、MCI といった早期の状態から栄養状態の評価・対策を行う必要性や、認知症予防のために MCI よりも早期の段階から体組成を継続的に評価する必要性を示すことができた。次年度は、NILS-LSA、BATON、MULNIAD ともの忘れ外来データを結合した DB を活用し、①健常な状態から認知症発症までの栄養状態の変化とその関連因子、②認知症の低栄養に関連する中枢性要因、について明らかにし、認知症の低栄養の意義やメカニズムを解明するためのエビデンスを創出していく。

② 高齢者糖尿病における糖代謝異常がフレイル、認知機能、脳構造変化に及ぼす影響

新型コロナウイルス感染症の拡大のため、症例登録期間を延長する必要があったが、目標の登録数 100 名を達成できた。また、横断解析によって CGM によって評価した高血糖が認知機能および脳小血管病と関連することを明らかにした。横断解析のため因果関係は依然として不明であるが、縦断的な解析を実施することで高血糖が認知機能、脳小血管病へ及ぼす影響を検討したい。また、引き続き横断解析を実施し、高齢者糖尿病の血糖変動を抑制するための生活習慣要因、特に身体活動や睡眠の関与について明らかにしたい。本研究の遂行により、高齢者糖尿病診療ガイドラインに資する成果が期待できる。

③ 認知症とがん ～逆相関のメカニズムとがん検診のあり方に着目して

保健医療従事者へのニーズ調査の結果、認知症の人のがん検診受診の阻害要因として、認知症や生活機能障害の程度その他、同居家族・介護者の有無や家族のヘルスリテラシーが重要であることが示された。質問紙調査の予備的な結果をつぎに示す。2020 年度特定健康診査・特定保健指導の実施状況についての参考資料に基づくと、2020 年度の特定健康診査の実施率は 53.4%である。対象集の特定が異なるため、直接比較することは困難であるが、本コホートは 45.3%と、比較的健診を受診している動向を伺えた。一方で、国立がん研究センターがん対策情報センターの資料によるがん検診の受診率と比較をすると、本集団のがん検診受診率は低い状況にある。次年度は、年齢や性別を考慮した上での基本集計やヘルスリテラシーとの関連の分析を踏まえ、臨床の意思決定と行政の施策に活用できる知見を創出する。

E. 健康危険情報

該当なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kishino Y, Sugimoto T, Kimura A, Kuroda Y, Uchida K, Matsumoto N, Saji N, Niida S, Sakurai T. Longitudinal association between nutritional status and behavioral and psychological symptoms of dementia in older women with mild cognitive impairment and early-stage Alzheimer's disease. *Clin Nutr.* 2022;41(9):1906-1912. doi: 10.1016/j.clnu.2022.06.035.
- 2) Ono R, Sakurai T, Sugimoto T, Uchida K, Nakagawa T, Noguchi T, Komatsu A, Arai H, Saito T. Mortality Risks and Causes of Death by Dementia Types in a Japanese Cohort with Dementia: NCGG-STORIES. *J Alzheimers Dis.* 2023;92(2):487-498. doi: 10.3233/JAD-221290.
- 3) 内田一彰, 櫻井孝. 認知症予防効果が期待される食事・食品. *臨床精神薬理.* 2023; 26(1).
- 4) 黒田佑次郎, 杉本大貴, 櫻井孝. 多因子介入により認知症予防 (J-MINT 研究). *Geriatric Medicine.* 2022; 60: 629-633.
- 5) 内田一彰, 櫻井孝. 臨床に役立つ Q&A 「肥満は認知症のリスクとなるのでしょうか?」. *Geriatric Medicine.* 2022; 60(10): 937-941.
- 6) 櫻井孝. 認知症の疾病と栄養. *バイオフィリア* 38 号 Vol.11 No.1 2022 年 4 月.
- 7) 櫻井孝. VII 栄養障害を伴う病態・障害の栄養管理: 7.認知機能障害の栄養管理. *リハビリテーション医学・医療における栄養管理テキスト*. P131-134. 医学書院. 2022 年 4 月.
- 8) 櫻井孝. 特集: 認知症を取り巻く環境を俯瞰する「知の蓄積と新しい技術で次世代を切り拓く」治療・ケア 認知症に対する非薬物療法 *CLINICIAN* vol.70. No.695 p92-p97 2023 年 3 月
- 9) Sugimoto T, Tokuda H, Miura H, Kawashima S, Ando T, Kuroda Y, Matsumoto N, Fujita K, Uchida K, Kishino Y, Sakurai T. Cross-sectional association of metrics derived from continuous glucose monitoring with cognitive performance in older adults with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2023;25(1):222-228. doi:10.1111/dom.14866.
- 10) Sugimoto T, Noma H, Kuroda Y, Matsumoto N, Uchida K, Kishino Y, Saji N, Niida S, Sakurai T. Time trends (2012–2020) in HbA1c and adherence to the glycemic targets recommended for elderly patients by the Japan Diabetes Society/Japan Geriatrics Society Joint Committee among memory clinic patients with diabetes mellitus. *J Diabetes Investig.*

2022;13(12):2038-2046. doi:10.1111/jdi.13897.

- 1 1) Kuroda Y, Goto A, Koriyama C, Suzuki K. Association of health literacy with anxiety about COVID-19 under an infectious disease pandemic in Japan. *Health Promot Int.* 2023;38(2):daac200. doi:10.1093/heapro/daac200
- 1 2) Kuroda Y, Sugimoto T, Satoh K, Suemoto CK, Matsumoto N, Uchida K, Kishino Y, Sakurai T. Factors Associated with Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia during COVID-19. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(16):10094.
- 1 3) Kuroda Y, Goto J, Yoshida H, Takahashi T. Perceptions of residents in relation to smartphone applications to promote understanding of radiation exposure after the Fukushima accident: a cross-sectional study within and outside Fukushima Prefecture. *Journal of Radiation Protection and Research.* 2022;47(20):67-76. <https://doi.org/10.14407/jrpr.2021.00073>

2. 学会発表

- 1) 内田一彰, 杉本大貴, 丹下智香子, 西田裕紀子, 下方浩史, 大塚礼, 佐治直樹, 櫻井孝. 高齢者の中心性肥満と認知機能低下との関連: 10年間の地域縦断研究. 第65回日本糖尿病学会年次学術集会. 神戸. 2022年5月.
- 2) 杉本 大貴, 野間 久史, 黒田 佑次郎, 松本 奈々恵, 内田 一彰, 岸野 義信, 佐治 直樹, 新飯田 俊平, 櫻井 孝. 糖尿病を有するもの忘れ外来通院患者における血糖管理状況の年次推移. 第65回日本糖尿病学会年次学術集会. 神戸. 2022年5月.
- 3) 内田一彰, 杉本大貴, 丹下智香子, 西田裕紀子, 下方浩史, 大塚礼, 佐治直樹, 櫻井孝. 地域在住高齢者において体組成の変化が認知機能に及ぼす影響: 10年間の地域縦断研究. 第64回日本老年医学会学術集会. 大阪. 2022年6月.
- 4) 櫻井孝. MCIの進行予防を目指した非薬物多因子介入. 第64回日本老年医学会学術集会: シンポジウム12「MCIの病態と対応」. 大阪. 2022年6月
- 5) 櫻井孝. 認知症予防の最前線〜マルチドメイン介入の進捗と今後の展望〜. 第64回日本老年医学会学術集会: シンポジウム31「認知症治療法の最前線」. 大阪. 2022年6月
- 6) 杉本 大貴, 徳田 治彦, 三浦 久幸, 川嶋 修司, 安藤 貴史, 黒田 佑次郎, 松本 奈々恵, 内田 一彰, 岸野 義信, 櫻井 孝. 持続血糖モニタリングによって評価した血糖指標と認知機能との関連. 第64回日本老年医学会学術集会. 大阪. 2022年6月
- 7) 黒田佑次郎, 杉本大貴, 松本奈々恵, 内田一彰, 岸野義信, 佐藤健一, Claudia Suemoto, 櫻井孝. COVID-19状況下における認知症患者のBPSDとその影響要因に関する研究. 第64回日本老年医学会. 2022.06.03. 大阪
- 8) Nakagawa T, Sakurai T, Sugimoto T, Ono R, Noguchi T, Komatsu A, Uchida K, Kuroda Y, Arai H, Saito T. Cognitive changes predict mortality in people with Alzheimer's disease.

Alzheimer's Association International Conference. July 31- August 4, 2022.

- 9) 内田一彰, 櫻井孝. 肥満・痩せと認知症予防. 第 11 回日本認知症予防学会学術集会: シンポジウム 9「生活習慣病と認知症予防」. 福岡. 2022 年 9 月.
- 1 0) 黒田佑次郎, 後藤あや, 島田裕之, 大塚礼, 山田実, 藤原佳典, 清家理, 杉本大貴, 松本奈々恵, 藤田康介, 内田一彰, 荒井秀典, 櫻井孝. 軽度認知障害を有する高齢者への進行予防と心理的支援のための手引きの開発. 第 11 回日本認知症予防学会学術集会. 2022.09.23. 福岡
- 1 1) Uchida K, Sugimoto T, Tange C, Nishita Y, Shimokata H, Saji N, Kuroda Y, Matsumoto N, Kishino Y, Ono R, Otsuka R, Sakurai T. Reduction of fat-free mass and muscle mass predicts faster cognitive decline among older community-dwelling men. The 8th ASIAN CONFERENCE for FRAILTY AND SARCOPENIA. Nagoya. October 2022.
- 1 2) 杉本大貴, 徳田治彦, 三浦久幸, 川嶋修司, 安藤貴史, 黒田佑次郎, 松本奈々恵, 内田一彰, 岸野義信, 櫻井孝. 持続血糖モニタリングによる血糖コントロール指標と認知機能および身体機能との関連. 第 41 回日本認知症学会学術集会. 東京. 2022 年 11 月.
- 1 3) Yujiro Kuroda, Aya Goto, Takashi Sakurai. In hand, on hand. Development of a practical handbook for the continued support of people with MCI and their families. 8th Geriatric Innovation Forum. 2023.01.22. Nagoya, Aichi
- 1 4) Shimazu T, Saito J, Odawara M, Fujimori M, Inagaki M, Ito M, Kanaoka K, Kikuchi H, Kuroda Y, Okada H, Takehara K, Doi T, Iwanaga Y, Kim Y, Uchitomi Y. Building D&I capacity in Japan through the National center Consortium in implementation science for health equity (N-equity). 15th Annual conference on the science of dissemination and implementation in health. 2022.12.11. Washington DC.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし