

日本における野菜摂取と認知症リスクに関するメタアナリシス

荻本逸郎

Effect of Vegetable Consumption on Cognitive Disorder in Japan: A Meta-Analysis.

Itsuro Ogimoto

(2019年11月27日受理)

【抄 録】

日本人における、野菜摂取の認知症罹患に対する効果を総括するために、システムチックレビューとメタアナリシスを行った。野菜摂取を曝露として認知症の罹患または有病のリスクを報告しているものは3件しかなかった。これらのリスク比の固定効果モデルによる加重平均値は0.78で統計学的にも有意に1.0よりも小さかった。研究相互の不均一性は統計学的には明らかではなく、日本人における研究でも野菜摂取が認知症のリスクを抑制するものと考えられる。ただし、使用できた研究報告はエビデンスレベルが高くなく、また曝露情報にバイアスが影響している可能性があるものもあり、より多くの追跡研究による報告に基づく検討が必要と考えられる。

国内では、複数の大きなコホート研究が実施されている。これらから、野菜摂取を含む形の食品摂取習慣、あるいは食品摂取パターンによる認知症リスクの報告は見られるが、単独の食品(群)としての野菜の寄与を評価できるデータはまだ少ない。生活習慣からの予防の可能性を明らかにするために、このような視点からの解析や報告が進められることが重要であると思われる。

【緒 言】

日本の人口構成は世界でも最速の老年人口割合の増大を示しているのに加えて、年齢階級別の認知症の罹患率・有病率の上昇も見られ、現在、高齢者の4人に1人が認知症またはその予備群と言われていて^[1]、増加する認知症有病者に対する介護や医療の供給が大きな社会的課題となっている。国際的にも認知症疾患の増加に伴い、その罹患要因や予防要因の研究が多数報告されている^[2]。その中で注目されているものの一つが、野菜摂取

の認知症罹患予防効果である。野菜すなわち植物がもつポリフェノール類等の成分の中枢神経細胞に対する保護的な効果と、その不足が認知症罹患の要因の一つとなることが考えられている^[3]。

この中で、世界においても、アジアの中でも高齢化の最先端を進む日本における報告をシステムチックレビューによって抽出し、メタアナリシスによって現状を総括するために研究を行った。

【方 法】

PubMedを使用して、出版年が1990年以降で2019年6月現在において登録されている文献を、検索式「((((((((("cognitive impairment") OR "cognitive disorder")) OR (("neurocognitive disorder") OR "neurocognitive disorders")) OR dementia)) AND "fruits")) OR (((((((("cognitive impairment") OR "cognitive disorder")) OR (("neurocognitive disorder") OR "neurocognitive disorders")) OR dementia)) AND ("vegetable") OR "vegetables")))) AND (((Randomized control trial) OR "cohort study") OR "case control study")) OR "epidemiology")による検索を行った。

検索結果に対してさらにキーワード「Japanese」で絞り込みを行った。これに並行して、上記と同じ期間の「日本医学中央雑誌」(医中誌)のデータベースを使用して検索式「(認知症 or 認知障害) and (野菜 or 果実)」による検索を行った。検索結果に対してさらに、分析疫学(症例対照研究やコホート研究)による解析が行われているものに絞り込むために、キーワード「比較研究」による絞り込みを行った。検索および絞り込みの結果得られた研究報告について、標題また必要に応じてデータベース上の抄録を検討して、メタアナリシスに必

要な曝露効果指標が記載されている可能性が高いものを選び出し、インターネットを介するダウンロードまたは図書館に相互貸借を依頼することにより文献を入手した。入手した文献のクリティカルリーディングを行い、野菜摂取を要因とする認知症リスクの増減に関するエビデンスとなりうるものを選択した。

収集した研究結果に基づいて、固定効果モデルによるメタアナリシスを行い、その結果に基づいた研究の不均一性の評価を行うことで変動効果モデルによる解析の必要性を判定した^[4]。

【結 果】

PubMedによる第一段階の検索では102件の論文が検索条件に該当した。これを、日本人に関するものだけに絞り込むと17件となった。この17件のタイトルおよび抄録を検討し、野菜摂取を要因曝露とする認知症リスクの評価がされている可能性がある論文3件を入手した。医中誌による第一段階の検索では234件の論文が検索条件に該当した。これを、分析疫学的に解析されたものだけに絞り込むと19件となった。この19件のタイトルおよび抄録を検討し、野菜摂取を要因曝露とする認知症リスクの評価がされている可能性がある論文8件を入手した。入手した英文誌と邦文誌合計11件の論文の調査データや解析過程、解析結果を検討したところ、「野菜摂取」の認知症リスクに対する効果が明記されていたものは3件であった^[5,6,7]。除外された8件は、野菜摂取について調査されているが曝露指標としては野菜摂取を含む食品群の摂取パターン等しか示されていないもの、野菜摂取等の

実行可能性を検討したもの、すでに認知症であるものの予後との検討が主目的であるもの、等であった。

メタアナリシスの対象となった研究の概要を表1に示す。

3つの研究のエビデンスレベルの評価について表2に示す。

表1及び表2に示すように、最終的に解析対象となった3研究は研究方法も異なり、曝露の定義も統一が困難であるなどの問題点があるが、固定効果モデルによるメタアナリシスを行った。Kitamuraらの研究では、単変

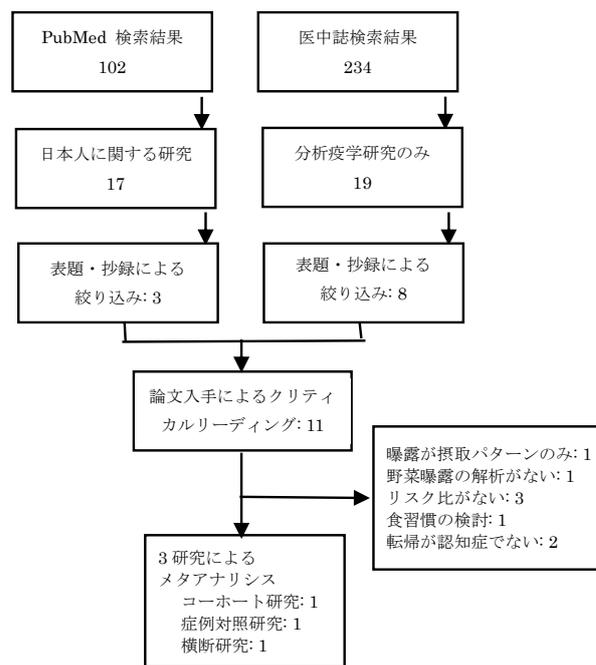


図1 システマチックレビューのフローチャート

表1 メタアナリシス対象研究のアブストラクトテーブル

著者 (出版年)	対象者		年齢範囲	国・地域	研究デザイン コホート年数	栄養摂取調査方法 (症例対照 間比較性)	認知機能評価 方法 (曝露非曝露 間比較性)	曝露階級 量的変数の 場合階級 の定義	野菜果物摂取		リスク比 (最大調整分) (標準誤差 / 信頼区間 下限 - 上限)	備考
	性別	標本数							低位	高位		
Araki 2017	男女	糖尿病患者 男101 女136 計237	65歳以上 平均 69.8~ 72.2	日本 J-EDIT	コホート研究 6年	FFQ	認知機能低下: MMSEの2 点以上の低下 ⇒一律に検査	3 3分位	緑色野菜 摂取量: 64.1g/ 日以下	109.0g/ 日以上	1/7.8=0.128 高位を基準として低位 のリスク比を推定	6年間の 発生率: 約20%
Kitamura 2016	男女	病院受診者: 1,143 野菜果物 欠損値1	60歳以上 平均 68.9	日本 佐渡	横断研究	FFQ(独自 作成) 認知症評価 と同時に評価	認知機能障 害: MMSE<24 要因曝露と同 時に評価	4 慣習による	(果物の み)摂取 せず	週7回 以上	0.82 (0.70-0.96) p=0.012 ただし、1階級上昇ご とのリスク比	60歳~79 歳の有病 率:約20 %
小坂 2003	男女	症例数 男62 女135 1:1マッ チングに よる同数 の対照	61-79 平均年齢 症例: 70.4 対照: 70.3	日本 兵庫県	症例対照 研究	FFQ 症例の情報 は近親者か ら入手 ⇒比較性なし	NINCDS- ADRDAの probable(症 例) 3つの健常者 集団(対照) (自己申告に より自立、神 経疾患の既往 なし)	3	ほとんど 食べな かった	よく 食べた	野菜:0.59 (0.36- .095) 果物:1.04 (0.68- 1.59) 但し、「ときどき食 べた」を中位とする 0,1,2の順序変数とし て解析。	

表2 メタアナリシス対象研究のエビデンスレベルの検討

著者 (出版年)	対象者		年齢 範囲	国・ 地域	研究デザイン コホート年数	栄養摂取調 査方法 (症例対照 間比較性)	認知機能評 価方法 (曝露非曝露 間比較性)	曝露	交絡要因	リスク比 (最大調整分)
	性別	標本数								
Araki 2017	男女	小さい 計237	ほぼ 同じ	日本 J-EDIT	エビデンスレ ベル：中 コホート研究	比較性あり	比較性あり	摂取量 緑色野菜	年齢、BMI、Hba1c、調査開始時 のMMSE、低血糖や脳卒中の既往歴、	高位を基準として低位のリスク 比を推定
Kitamura 2016	男女	大きい 1,000以上		日本 佐渡	エビデンスレ ベル：低 横断研究	比較性あり	比較性あり	頻度 果物	年齢、BMI、脳卒中・心筋梗塞の 既往、歩行時間、飲酒、緑茶摂取	高位を基準として低位のリスク 比を推定
小坂 2003	男女	コホート サイズ 1,000相当		日本 兵庫県	エビデンスレ ベル：中 症例対照研究	比較性なし	比較性低	頻度 野菜、果 物個別	年齢、性別、魚類、水産加工品、 肉類、肉類加工品、豆及び豆類加 工品、牛乳、乳製品、卵、果物、 塩蔵品、みそ汁、インスタント食 品、酒、喫煙	0,1,2の順序変 数として解析。 1階級上昇ごと のリスク比

量解析においては野菜曝露による効果が記載されていたが食品摂取を含む要因相互の交絡を取り除いた多変量解析では果物のみがモデルに使用されて野菜摂取の曝露効果が示されていないため、年齢と性別のみを調整した曝露効果を代用として使用した。結果を図1に示した。

固定効果モデルによるメタアナリシスでは、野菜摂取によって認知症のリスクが22%程度、統計学的に有意に低下することが示された。ここで、3つの研究の均一性の指標となるパラメータQは6.79となり、研究数が3であることから自由度2（研究数から1減じたもの）のカイ2乗分布を取るQ値の実現確率（有意確率p）が0.079となって、3研究間に有意な差が認められなかった。このため、固定効果モデルの結果を最終結果とすることができるが、変動効果モデルによる解析も行い、その結果を図1の最下段に示した。変動効果モデルでは、野菜摂取曝露の効果の加重平均値は40%のリスクの低下を示したが、95%信頼区間の上限値がわずかに1.0を超えていて、統計学的には有意ではなかった。

解析対象研究のファンネルプロットでは、3つの研究すべてでリスク比が1.0を下回り、対象者数が少ないほどリスク比が小さくなっていった。

【考 察】

国際的には、野菜や果物、更に、その主要生物活性成分等による、認知症に対する個別の曝露効果が多数報告されていて、多くが予防的な効果を示している^[8]。これに対して、日本人を対象とした研究では、個別の食品や栄養素よりも、食品の摂取パターンについて検討されていて、この中で野菜の摂取の有用性が指摘されている^[9]。諸外国の報告でも、例えば地中海型食品摂取等の評価も行われているが、日本人における研究では、野菜や果物摂取に関しては個別の曝露効果の報告は3程度度

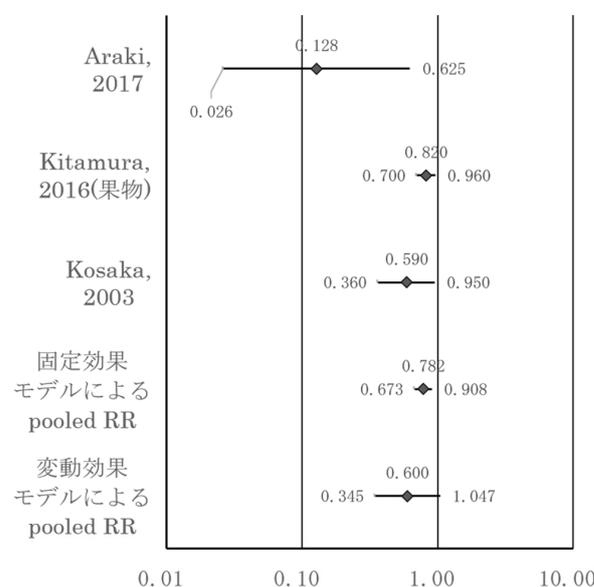


図2 野菜摂取の認知症リスクに関するフォレストプロット

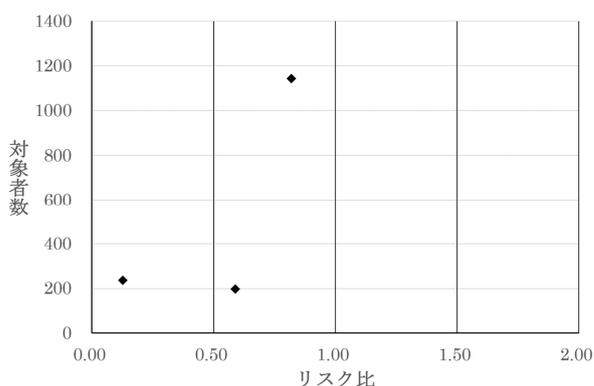


図3 解析対象研究のファンネルプロット

と少なかった。背景として、食品摂取による曝露効果は個別の食品による効果の合計とはならず、組み合わせやパターンによる評価の必要性も認められるが、一般の人々の行動を変容させるためには、何をどの程度食べれば認知症のリスクがどの程度変化するか、すなわち寄与

の大きさを具体的に示すことが行動変容の呼び水となることが期待できる。今回の結果でも、積極的な野菜摂取によって認知症リスクが半減する可能性が示されており、国内の数多くの研究から、比較可能性がある結果が提出されることが期待される。報告されない要因として、有意な関連が見られないため報告の対象とならないいわゆる出版バイアス (publication bias) に該当するものが考えられる。今回の解析対象となった研究も、ファンネルプロットにおいて研究の規模が小さいほどリスク比が予防効果の側に偏るといふ、出版バイアスの特徴を示していた。メタアナリシスのためには、有意差を示さなかった結果も報告されることが、有意な結果のみによって過大に評価する危険性を避けるためには必要である。また、学位論文の形で解析され、刊行に至っていないものも存在する可能性があり、これも出版バイアスに該当すると考えられ、貴重な調査データを生かすためには研究機関の紀要等を活用して公表する努力が求められる。

情報バイアスについては、症例対照研究において症例の曝露情報を近親者から得ており、対象群に対して情報の偏りがある可能性が考えられる。

交絡要因は、各研究で異なる内容であるが、ある程度の要因について調整されていて、解析結果における交絡の影響は比較的小さいものと考えられる。

認知症リスクの評価では、横断研究による報告が多数みられる。通常横断研究は、因果関係のエビデンスとしては適切ではないものとして取り扱われる。しかし、認知症は、がんや循環器疾患のように罹患やそれによる死亡が容易には認識されにくく、一律の血液検査や生理学的測定等による検出方法も存在しない。このために、コーホート研究において認知症の罹患を把握するためには、認知症スクリーニング検査のような人手と時間を要する調査を繰り返し実施することが必要となり、研究実施の大きな障害となる。これゆえ、一回の調査で詳細な認知機能の判定と、食物・栄養素の摂取その他の生活習慣の詳細な調査を行う横断研究によってこれらの関連を評価せざるを得ない事情がある。このような事情にもかかわらず、欧米をはじめアジアからの報告でも追跡調査を行って認知症の罹患リスクを評価する努力が行われており¹⁰⁾、日本の主要なコーホート研究においても、同様の体制を整える必要性が認められる。

本研究においては、解析に使用できる研究数も限られ、その研究方法データの取扱い等も全く異なっており、結果を統合するのに必ずしも適切な条件ではなかった。しかし、現在得られる貴重なデータとしてメタアナリシスを行った結果は、国際的に多数報告されている結果との整合性もあり、高齢化と認知症有病率上昇の先進

国である日本からの、より信頼性が高いエビデンスの発信を促す目的では、記録に残しておく必要性が認められるものと考えられる。

【参考文献】

1. 厚生労働省. 平成30年版 厚生労働白書. 2019
2. Jiang X, Huang J, Song D, et al. Increased Consumption of Fruit and Vegetables Is Related to a Reduced Risk of Cognitive Impairment and Dementia: Meta-Analysis. *Front Aging Neurosci.* 2017;9:18.
3. Singh M, Arseneault M, Sanderson T, et al. Challenges for research on polyphenols from foods in Alzheimer's disease: bioavailability, metabolism, and cellular and molecular mechanisms. *J Agric Food Chem.* 2008; 9:56(13):4855-73.
4. Rothman KJ, Greenland S. *Modern Epidemiology*, second edition. 1988. Lippincott-Raven, London.
5. Araki Atsush, Yoshimura Yukio, et. al. Low intakes of carotene, vitamin B2, pantothenate and calcium predict cognitive decline among elderly patients with diabetes mellitus: The Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial. *Geriatrics & Gerontology International.* 2017; 17(8): 1168-1175
6. Kitamura K, Watanabe Y, Nakamura K, et al. Modifiable Factors Associated with Cognitive Impairment in 1,143 Japanese Outpatients: The Project in Sado for Total Health (PROST). *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2016; 6(2):341-349.
7. 小坂 直美, 博野 信次, et. al. 中年期の食習慣とアルツハイマー病の発症との関連の検討. *臨床栄養* 2003; 102(1): 53-58
8. Mottaghi T, Amirabdollahian F, Haghghatdoost F. Fruit and vegetable intake and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Clin Nutr.* 2017 Nov 17.
9. Ozawa M, Ninomiya T, Ohara T, et. al. Dietary patterns and risk of dementia in an elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Am J Clin Nutr.* 2013 May;97(5):1076-82.
10. Wu L, Sun D, Tan Y. Intake of Fruit and Vegetables and the Incident Risk of Cognitive Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *J Nutr Health Aging.* 2017;21(10):1284-1290.