

日本における緑茶と認知症リスクに関するメタアナリシス

荻本 逸郎

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

OGIMOTO Itsuro

(2020年11月25日受理)

1. はじめに

2019年6月に公表された「認知症施策推進大綱」では、2018（平成30）年には認知症の人の数は500万人を超え、65歳以上高齢者の約7人に1人が認知症と見込まれているとしていて[1]、2017年の患者調査でも医療機関における何らかの診療の対象となっている総患者数がアルツハイマー病と血管性認知症の診断によるものが約70万件あり、その大半が65歳以上で、65歳以上の総患者数の約2%、75歳以上の総患者数の約3%を占めている[2]。認知症施策推進大綱ではさらに、「認知症予防に関しては、多様なメディアで多くの情報が飛び交う中で、エビデンスの収集・分析を進める」ことの重要性を指摘している[1]。

このような情報の中で、1990年代の後半から、緑茶あるいはこれを含む茶ノ木の葉から製造される「茶」（緑茶、ウーロン茶、紅茶、等）によって認知症のリスクが低下する可能性が国際的にも[3]国内的にも[4]指摘されている。茶を摂取する地域の中で、日本は特に緑茶の占める割合が大きく、緑茶を摂取するかしないかの対比が検討しやすい条件があると考えられる。2020年現在大小の地域集団における調査結果が数件報告されているものを検討し、日本人における緑茶摂取が認知症のリスクを低下させるか否かを、メタアナリシスによって検討した。

2. 方法

PubMed を使用して、出版年が1990年以降で2020年5月現在において登録されている文献を、検索式((green tea) AND ((cognitive disorder) OR dementia))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。

これに並行して国内文献の収集のために、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「(茶/TH or 緑茶/AL) and (認知症/TH or 認知症/AL)」による検索を行った。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、緑茶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[5]。

3. 結果

PubMed による第一段階の検索では353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みに絞り込むと19件となった。この19件の標題および抄録を検討し、緑茶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9件を入手した。

医中誌による第一段階の検索では84件の論文が検索条件に該当した。この84件の標題および抄録を検討し、緑茶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12件を入手した。

国外誌と国内誌合計21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、国内誌同士または国内

執筆者紹介：中村学園大学栄養科学部栄養科学科

別刷請求先：荻本逸郎，〒814-0198 福岡県福岡市城南区別府 5-7-1 iogimoto@nakamura-u.ac.jp

紙と国外誌で同じ調査集団のデータに基づくものが11件、曝露要因が摂取パターンで提示されて緑茶単独の曝露が示されていないものが1件、標準誤差(95%信頼区間)の表記がないものが1件、転帰が認知機能の低下でないものが1件あり、メタアナリシスの対象とならなかった。最終的に国外誌のみの5件のみがメタアナリシスの対象となった。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。[6,7,8,9,10]

5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5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。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、緑茶摂取によって認知症のリスクが25%程度、統計学的に有意に低下することが示された。ここで、5つの研究の均一性の指標となるパラメータQは6.17となり、研究数が5であることから自由度4(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0.187となっており、5研究間に有意な異質性が認められた。このため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、緑茶摂取曝露の効果の加重平均値は30%のリスクの低下を示し、95%信頼区間も(0.575,0.866)で統計学的にも有意であった。

解析対象研究のファンネルプロットでは、5件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。

4. 考察

国際的にも、緑茶やウーロン茶紅茶、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[11]。日本人を対象とした研究では、曝露要因はすべて緑茶が取り上げられていて、一部で紅茶やコーヒー

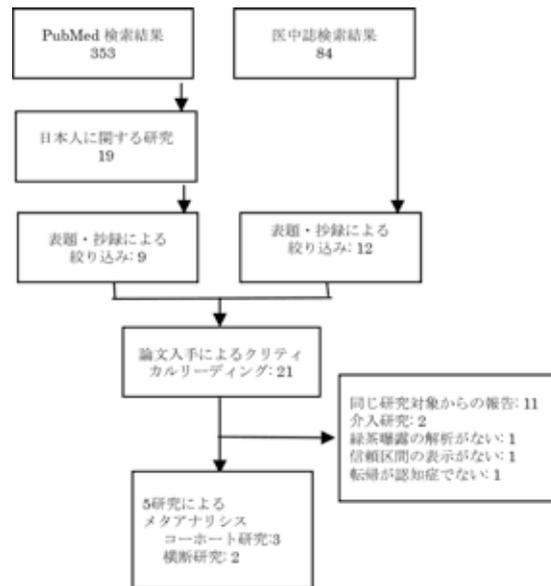


図1. システマチックレビューのフローチャート

なども評価されていた[12]。

今回の解析対象となった研究の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。ただし、緑茶摂取が実際に予防効果を持つものである場合、リスクの上昇を示す研究結果が観察される可能性は低く、調査対象者数が小さい研究ほど信頼区間の幅が広くばらつきが大きいことが示されていることは、緑茶摂取が予防効果を示すことは普遍性があり、単に研究規模の大小によって偶然誤差の大きさが異なることをファンネルプロットが示していると考えられる。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

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	地域	研究デザイン コホート 追跡年数	栄養摂取調査方法 (有病-非有病間 比較性)	認知機能評価方法 (曝露非曝露間 比較性)	曝露 階級	緑茶摂取		リスク比(最大 調整分) (信頼区間下 限-上限)
	性別	標本数							低位	高位	
Shirai 2019	男女	1,171	40~79 歳	愛知県 (NILS-LSA)	コホート研究 平均 5.4 年	FFQ による 面接調査	日本版 MMSE (対象者一律)	4	1日に1 杯未満	1日に4 杯以上	0.77 (0.56,1.08)
Kitamura 2016	男女	男: 633 女: 510	40 歳 以上	佐渡	横断研究	調査票	MMSE (対象者一律)	2	なし	1日に1杯 以上	0.83 (0.70,0.98)
Tomata 2016	男女	男: 6,030 女: 7,615	65 歳 以上	大崎コホ ート (宮城県)	コホート研究 平均 5.7 年	FFQ	介護保険制度による 認知症判定 (対象者一律)	4	1日に1 杯未満	1日に5 杯以上	0.73 (0.61,0.87)
Noguchi- Shinohara 2014	男女	男: 162 女: 328	60 歳 以上	中島プロジ ェクト (石川県)	コホート研究 平均 4.9 年	自記式調査票	MMSE、CDR、 DSM-III-R (対象者一律)	3	なし	毎日	0.26 (0.06,1.06)
Kuriyama 2006	男女	男: 430 女: 573	70 歳 以上	鶴ヶ谷プロ ジェクト (宮城県)	横断研究	高齢者総合機能評 価(CGA)	MMSE (対象者一律)	3	週3杯 以下	1日に2 杯以上	0.46 (0.30,0.72)

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	地域	研究デザイン	栄養摂取調査方法 (有病≠非有病間比 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
	性別	標本数							
Shirai 2019	男女	中等度 1,000 程度	40・50 歳代を 含む	中部 日本	エビデンスレ ベル: 中 コーホート研究	比較性あり	比較性あり	緑茶 摂取頻 度	年齢、性別、BMI、喫煙、総身体活動量、教 育、高血圧及び脂質異常症の既往歴、総エネル ギー摂取量、アルコール摂取量、緑黄色野菜摂 取、魚介類摂取、ベース来調査時のMMSE値
Kitamura 2016	男女	中等度 1,000 程度		東北 地方	エビデンスレ ベル: 低 横断研究	比較性あり	比較性あり	緑茶 摂取頻 度	年齢、BMI、脳卒中・心筋梗塞の既往、歩行時 間、飲酒、果物摂取
Tomata 2016	男女	大きい 10,000 以上	60 歳 以上	東北 地方	エビデンスレ ベル: 中 コーホート研究	比較性あり	比較性あり	緑茶 摂取頻 度	年齢、性別、既往歴(脳卒中、心筋梗塞、高血 圧、糖尿病、関節炎、骨粗鬆症、骨折)、教育レ ベル、喫煙、飲酒、BMI、ストレス尺度、歩行 時間、社会的サポート、地域活動への参加、運 動機能スコア、食品摂取(緑黄色野菜、果物)、 コーヒー摂取、摂取エネルギー量
Noguchi- Shinohara 2014	男女	小さい 計 490		北陸 地方	エビデンスレ ベル: 中 コーホート研究	比較性あり	比較性あり	緑茶 摂取頻 度	年齢、性別、既往歴(高血圧、糖尿病、高脂血 症)、ApoE phenotype、飲酒、喫煙、身体 活動、コーヒー摂取、紅茶摂取
Kuriyama 2006	男女	中等度 1,000 程度		東北 地方	エビデンスレ ベル: 低 横断研究	比較性あり	比較性あり	緑茶 摂取頻 度	年齢、性別、エネルギー摂取量、ビタミンC・ E サプリメント、魚介類摂取、緑黄色野菜摂 取、余暇の身体活動、喫煙、飲酒

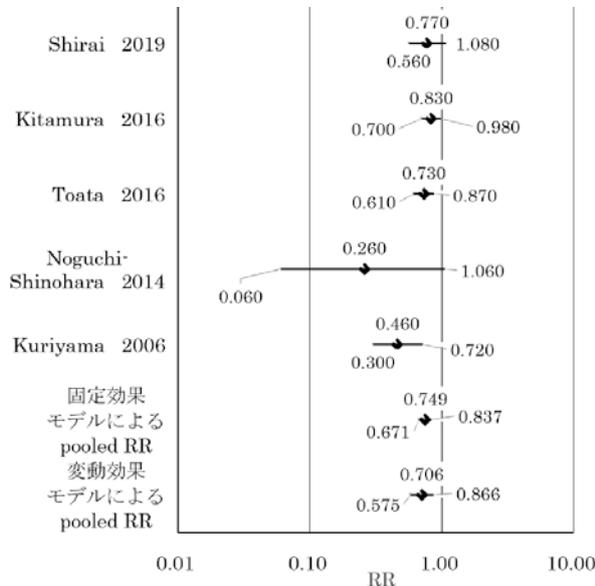


図2 緑茶摂取の認知症リスクに関するフォレストプロット

的測定等による検出方法も存在しない。このため、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。本研究でも、5件の報告の内2件の横断研究の結果を使用しなければならなかった。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いる[11,12]。日本においては、主要な全国規模のコーホート研究のデータをプールして大規模な集団としての解析が進められている。現時点では緑茶摂取と認知症罹患に関するプール解析は

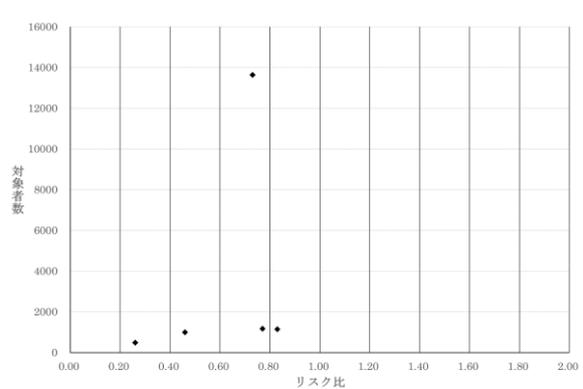


図3 緑茶摂取の認知症リスクに関するファンネルプロット

報告されていないが、日本において頻度が高い生活習慣である緑茶摂取についても、このプロジェクトによってより信頼性が高い知見を提出されることが期待される。

本研究においては、解析に使用できる研究数も限られ、その研究方法やデータの取扱い等も異なっており、結果を統合するのに必ずしも十分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、緑茶摂取の習慣が広く行き渡っている日本において、より信頼性が高い知見が報告されることが期待される。

参考文献

1. 認知症施策推進大綱、認知症施策推進関係関係会議、2019年6月
2. 平成29年(2017)患者調査、厚生労働省、2019年、3月
3. Risk factors in clinically diagnosed presenile dementia of the Alzheimer type: a case-control study in northern England. Forster DP, Newens AJ, Kay DW, Edwardson JA. J Epidemiol Community Health. 1995; 49(3): 253-8.

4. 緑茶と老人健康(2) アルツハイマー型患者-対照研究. 長谷川 亨, 友国 勝磨, 山田 達夫. 日本衛生学雑誌. 2001 ; 56(1): 171
5. Rothman KJ, Greenland S. Modern Epidemiology, second edition. 1988. Lippincott-Ravan, London
6. Association between green tea intake and risk of cognitive decline, considering glycated hemoglobin level, in older Japanese adults: the NLS-LSA study. Shirai Y, Kuriki K, Otsuka R, et. al. Nagoya J Med Sci. 2019; 81(4): 655-666.
7. Modifiable Factors Associated with Cognitive Impairment in 1,143 Japanese Outpatients: The Project in Sado for Total Health (PROST). Kitamura K, Watanabe Y, Nakamura K, et. al. Dement Geriatr Cogn Dis Extra. 2016; 6(2): 341-349.
8. Green Tea Consumption and the Risk of Incident Dementia in Elderly Japanese: The Ohsaki Cohort 2006 Study. Tomata Y, Sugiyama K, Kaiho Y, et. al. Am J Geriatr Psychiatry. 2016; 24(10): 881-9.
9. Consumption of green tea, but not black tea or coffee, is associated with reduced risk of cognitive decline. Noguchi-Shinohara M, Yuki S, Dohmoto C, et. al. PLoS One. 2014; 9(5): e96013.
10. Green tea consumption and cognitive function: a cross-sectional study from the Tsurugaya Project 1. Kuriyama S, Hozawa A, Ohmori K, et.al. Am J Clin Nutr. 2006; 83(2): 355-61.
11. Effects of Tea Catechins on Alzheimer's Disease: Recent Updates and Perspectives. Ide K, Matsuoka N, Yamada H, Furushima D, Kawakami K. Molecules. 2018; 23(9):2357.
12. 【食品と疾病 カテキン】緑茶カテキンの認知症に対する抑制効果. 井出 和希, 山田 浩. Functional Food. 2014; 8(1): 31-35