

博士論文

高年者の緑茶摂取と認知機能低下リスクとの関連：
国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究

Green tea intake and risk of cognitive decline in older adults:
The National Institute for Longevity Sciences-Longitudinal Study of Aging.

2019年 2月

静岡県立大学大学院
薬食生命科学総合学府
食品栄養科学専攻
博士後期課程
公衆衛生学研究室

白井 禎朗

目次

緒言.....	1
第1章 緑茶、コーヒー摂取と認知機能低下に関するリテラチャーレビュー	
1-1. 緒論.....	5
1-2. 方法.....	5
1-3. 結果.....	5
1-4. 考察.....	6
第2章 緑茶、コーヒー摂取と認知機能低下リスクとの関連	
2-1. 緒論.....	8
2-2. 方法.....	8
2-2-1. 研究対象者	
2-2-2. 認知機能低下の定義	
2-2-3. 飲料摂取頻度	
2-2-4. その他のデータ	
2-2-5. 統計解析	
2-3. 結果.....	11
2-4. 考察.....	11
第3章 緑茶摂取による認知低下リスクに血糖値レベルが及ぼす影響	
3-1. 緒論.....	14
3-2. 方法.....	14
3-2-1. 研究対象者および調査・測定	
3-2-2. 血液採取と分析	
3-2-3. 統計解析	
3-3. 結果.....	15
3-4. 考察.....	16
総括.....	19
参考文献.....	21
謝辞.....	28
図表.....	29

略語一覧

MMSE : Mini-Mental State Examination

NILS-LSA : 国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究

HR : ハザード比

CI : 信頼区間

A β : アミロイド β

WHO : 世界保健機構

EGCG : エピガロカテキンガレート

HbA1c : glycosylated hemoglobin A1c

BMI : Body Mass Index

SAS : Statistical Analysis System

JDS : 日本糖尿病学会

SD : standard deviation

METS : metabolic equivalents

緒言

認知症について

認知症は主に高齢者で発症する慢性または進行性の症候群で、いくつかの病型分類があるが、一般的には認知機能の低下を伴う点で共通している。認知症では、記憶、思考、見当識、理解、計算、学習能力、言語、判断などの複数の高次大脳皮質機能に障害が発現するが、意識は影響を受けないという病態を呈する。また、認知機能が低下することによる機能障害を伴い、それにより情動コントロールや社会的行動などが悪化して日常生活遂行能力を損なうことが多い。認知症は原因疾患により分類されており、最も頻度が高いアルツハイマー型認知症は、神経細胞の脱落およびアミロイド β (A β)などによる神経原繊維変化 (アミロイド斑)が大脳皮質の広範囲で見られるという特徴がある。次いで頻度が高い脳血管性認知症は血管障害によって脳神経細胞が障害されるために起こる。認知症は本人だけでなく介護者や家族に対しても重い負担となるため、社会に与える影響は極めて大きい。世界規模での高齢化の進行により各国で健康寿命の延伸が重要な健康政策の柱として掲げられているなか、認知症は高齢者が抱える障害および要介護状態の重大な原因の一つであり[1]、その有病者数の増加が大きな問題となっている。

認知症の有病者数の推移

世界保健機構 (WHO)によると、2010年時点で、認知症の有病者数は世界全体で3,560万人と推定されており、この数は驚くべきことに20年ごとにほぼ倍増して、2030年には6,570万人、2050年には1億1,540万人に達すると予測されている(図1)[2]。厚生労働省によると、2012年時点で、日本の認知症有病者数は約462万人 (65歳以上人口に対して約15.0%)と推定されており、各年齢の認知症有病率が一定とした場合でも (今後、脳疾患や糖尿病などのリスク要因を保有する人の割合が増加したとしても有病率は一定ということ、すなわち高齢化のみを考慮した場合でも)、2030年には約774万人 (65歳以上人口に対して約20.8%)になると見込まれている (図2)。原因疾患による分類別の年齢調整有病率では、日本の一般住民を対象にした研究によると、全ての原因の認知症、アルツハイマー型認知症、血管性認知症の推移は以下の通りであった(図3)[3]。全ての原因の認知症では、1985年には6.8%、1992年には4.6%、1998年には5.3%、2005年には8.4%、2012年には11.3%であった。アルツハイマー型認知症では、1985年には1.5%、1992年には1.4%、1998年には2.4%、2005年には3.9%、2012年には7.2%であった。血管性認知症では、1985年には2.4%、1992年には1.6%、1998年には1.5%、2005年には2.4%、2012年には2.4%であった。1985年以降、2012年まで血管性認知症の年齢調整有病率は横ばいだが、全ての原因の認知症およびアルツハイマー型認知症の年齢調整有病率は増加している。認知症の有病者数の増加を抑制することは

世界規模での極めて重要かつ早急に対策を講ずべき公衆衛生の課題となっている[4]。

認知症の予防対策の現状と期待される効果

認知症の有病者数の増加を抑制する方策として、現在の医学・薬物療法はその進行を遅らせるものに限られているため、予防対策を確立することが有効と考えられている[5]。しかし、認知症の予防に関するエビデンスは限られており、厚生労働省は認知症の予防対策はまだ確立できていないと公表している[6]。したがって、疫学研究などにより認知症の危険・予防因子を明らかにして、一次予防対策を構築するためのエビデンスを蓄積することが求められている。

そして、認知症の予防対策の効果は極めて大きいと考えられている。医療・保健システムの観点から認知症にかかる膨大な社会的コストが問題となっている。2010年に全世界で認知症に要したコストは合計6,040億米ドルと推定されており、この年間コストは有病率の増加よりも早いスピードで増加すると予測されている[7]。厚生労働省が報告した「わが国における認知症の経済的影響に関する研究」では、2014年の認知症に関する医療費は約1.9兆円、介護費は6.4兆円と推計されており、認知症の経済的影響は甚大である。しかし、仮に予防的アプローチにより認知症の発症を完全に予防できなくても、発症を2年遅らせることが出来た場合でさえ、健康寿命が延びることにより医療費2,000億円、介護費用7,700億円の大きなコスト削減効果が推定されている[8]。

認知症の危険・予防因子としての食生活習慣

認知機能低下を日常的に予防するアプローチの1つとして食生活習慣の改善が注目されており[9, 10]、認知症に関連する食事要因の解明が期待されている。認知症予防・介入・ケアに関する国際委員会は、改善できる認知症の危険因子として「高血圧」「肥満」「糖尿病」などを報告しており[5]、認知症には食生活習慣との関わりが深い生活習慣病の側面が示されている。人の体や身体機能は日々の食事から栄養素が供給されて維持・構成されるため、長期にわたって継続される食生活習慣の影響は極めて大きい。これまでに、認知症の危険因子として、肉の摂取により増加する総脂肪摂取や飽和脂肪酸摂取に認知症のリスク増加との関連が報告されている[11]。予防因子として、野菜やビタミン類、魚類に含まれるn-3系多価不飽和脂肪酸の摂取に認知症のリスク低下との関連が報告されている[12-16]。

一方で、日常的に摂取する嗜好飲料も食生活習慣の一つとして重要である。動物実験では、日本人に飲用されている緑茶には認知症を予防する効果が報告されているが、実際に人における緑茶の日常摂取により認知症を予防できるかどうかについて結論はでていない。脳の老化要因のなかでも重要と考えられている活性酸素種[17] による酸化ストレスの蓄積を緑茶カテキン類（特にエピガロカテキ

ンガレート ; EGCG)の投与により軽減した動物実験がある。具体的には、加齢に伴う大脳前頭部の萎縮により学習・記憶能の低下を示す老化促進モデルマウスにおいて、緑茶カテキンの投与により高齢期における脳萎縮、脳内酸化傷害および学習・記憶能の低下が、対照群に比して抑制されていた[18, 19]。また、EGCGは、アルツハイマー病の原因となるA β の前駆体タンパク質を過剰発現するマウスにおいて、A β を生じない α セクレターゼによるプロセッシング経路を活性化することが分かっている[20]。

世界中で広く飲用されているコーヒーにも同様の報告があり、コーヒーに豊富に含まれているポリフェノールのクロロゲン酸には抗酸化作用が[21]、カフェインにはコリン作動性ニューロンの活性を維持する作用、あるいは脳内のA β の産生を低減する作用が報告されている[22-25]。しかし、疫学研究では、緑茶、コーヒー摂取と認知症のリスクとの関連は十分に検討されていない。

認知症の危険因子である血糖値の高レベル

ところで、内閣府が公表している認知症の有病率の将来推計では、認知症の有病率の増加予測に糖尿病の有病率が考慮されている。したがって、糖尿病により上昇する認知症のリスクを抑制することは、認知症の有病者数の増加を抑制する方策として有効である。さらに、近年ではいくつかの疫学研究により、血糖値レベルが認知機能低下リスクに正に関連していると報告されている[26-28]。高い血糖値レベルが認知機能低下リスクを高める要因として、血管性病変（動脈硬化や脳血管障害など）、代謝性病変（糖毒性や酸化ストレス、終末糖化産物など）、インスリン代謝異常（高インスリン血症、インスリン抵抗性、インスリンシグナル伝達の障害）などがメカニズムとして推定されている[29]。これらのメカニズムは相互に関連して認知症リスクを高めていると考えられている。特に、インスリン代謝異常はアルツハイマー型認知症の病理学的変性過程を促進するが、認知症にまで進展したケースでは血管性または代謝性の脳病変などが相乗して影響していると考えられている[30]。すなわち、インスリン代謝異常では、A β の蓄積とそれによる神経原線維変化が促進されることで血管性病変や代謝性病変などによる認知症の発現閾値が低下していると考えられている。また、糖尿病患者に特徴的な認知症では、炎症マーカーの高値[31]、酸化ストレスの亢進[32]、終末糖化産物の上昇[33]などが認められている。これらのことから、高い血糖値レベルの者において血管性、代謝性病変の改善にアプローチする認知機能低下の予防が注目されている。

以上の研究背景に基づき、食生活習慣を介した認知症の一次予防対策の確立に役立つ基礎資料を蓄積するため、本研究では緑茶摂取と認知機能低下リスクとの関連を疫学的に検討することを目的とした。第1章では、緑茶、コーヒー摂取と認知機能低下リスクとの関連についてリテラチャーレビューをおこない、既報の

疫学研究における結果を要約した。それにより、緑茶摂取に関して認知機能低下との縦断的な関連は十分に報告されていないこと、認知機能が低下するまでの時間が評価されていないことなどが明らかになった。そこで、第2章では、国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA)において、緑茶、コーヒー摂取と認知機能低下リスクとの縦断的な関連について、認知機能が低下するまでの時間を評価して検討した。第3章では、緑茶摂取が血糖値の高レベルによる血管性・代謝性病変の改善に関連している可能性があったため、緑茶摂取による認知機能低下リスクに対して、過去2、3カ月の平均的な血糖値の指標であるglycosylated hemoglobin A1c (HbA1c;NGSP)値の影響を検討して、HbA1c値の高レベルと低レベルでの緑茶摂取による認知機能低下リスクを検討した。

第1章 緑茶、コーヒー摂取と認知機能低下に関するリテラチャーレビュー

1-1 緒論

緑茶やコーヒーに含まれるカテキン類やカフェインには認知機能低下を予防する効果が動物実験の結果から報告されているが[18-25]、緑茶、コーヒーの日常摂取により認知機能低下のリスクが低減されるのかは明らかではない。認知症の臨床診断では、神経心理検査のほかに血液・髄液検査や頭部コンピューター断層撮影 (CT検査)などが行われるが、認知症のスクリーニング検査では侵襲性のない質問式テストであるMini-Mental State Examination (MMSE)が国際的に用いられている。MMSEは、一般的な地域住民において認知症に至る以前の認知機能の低下を簡易的に評価することができ[34, 35]、多数の一般住民に対して調査を行う疫学研究では認知機能の評価に使用されている。

そこで、疫学研究における緑茶、コーヒーの日常摂取と認知機能低下リスクとの関連について、これまでの研究結果、問題点、認知機能の評価方法などを明らかにすることを目的として、そして、次章の分析疫学の目的を設定するために既報の疫学研究のリテラチャーレビューを行った。

1-2 方法

2015年11月にPubMed及びGoogle scholarを用いて論文の収集、選択、要約を行った。これらのプロセスにおいて「システマティックレビューおよびメタアナリシスのための優先的報告項目」が考慮された。まず、緑茶またはコーヒー摂取と認知機能低下との関連について報告しているシステマティックレビューを検索して<検索1>、最近の報告[36]を参考にして目的の論文を選択した。次に、緑茶摂取と認知機能低下リスクとの関連を報告している疫学研究の原著論文を検索して<検索2>、不適切な論文を除外して対象となる論文を選択した (図4)。コーヒー摂取と認知機能低下リスクとの関連については、多数の疫学研究が検索されたため、縦断研究の原著論文に限定して論文を選択した<検索3> (図5)。選択された論文において、研究集団、追跡年数 (縦断研究のみ)、認知機能の評価方法、結果を要約した。2017年11月に再度検索を行い緑茶摂取に関する縦断研究1報が選択された。

検索のキーワードは以下の通りであった。<検索1> : delirium, dementia, amnestic, cognitive disorders [MeSH Terms] AND tea [MeSH Terms] (or green tea) or coffee [MeSH Terms] AND Review[ptyp] AND humans [MeSH Terms]、<検索2> : ("cognition disorders"[MeSH Terms] OR "cognition disorders"[All Fields]) AND ("tea"[MeSH Terms] OR ("green"[All Fields] AND "tea"[All Fields]) OR "green tea"[All Fields])) AND "humans"[MeSH Terms]、<検索3> : ("cognition disorders"[MeSH Terms] OR "cognition disorders"[All Fields]) AND ("coffee"[MeSH Terms] OR "coffee"[All Fields]) AND "humans"[MeSH Terms]。

1-3 結果

緑茶摂取と認知機能低下リスクに関する疫学研究の論文は表1に要約されている。2006年から2016年の間に3件の横断研究[37-39]と3件の縦断研究[38, 40, 41]が報告されていた。対象者は、アジア地域の高年者および高齢者（日本人は3件[37, 40, 41]）であった。横断研究では3件がMMSE得点のカットオフ値で認知機能を評価しており、縦断研究では1件が診断基準に準じる認知症の発生[40]、1件が保健システムにおける認知症による機能障害[41]、1件がMMSEの得点減少を評価していた¹⁰。横断研究3件のうち2件[37, 38]、縦断研究3件うち2件[40, 41]が緑茶摂取による認知機能低下のリスクが有意に低いことを報告していた。

コーヒー摂取と認知機能低下リスクに関する疫学研究の論文は表2に要約されている。2007年から2014年の間に6件の縦断研究が報告されていた[38, 40, 42-45]。対象者はアジア（日本は1件[40]）または欧米地域の高年者および高齢者であった。認知機能の評価方法は、MMSEの得点減少の評価が3件[38, 42, 45]、認知症の診断基準に準じる評価が2件[40, 43]、電話調査による認知機能低下の評価が1件であった[44]。コーヒー摂取による認知機能低下について、3件が有意に低いリスクを報告していた[42, 43, 45]。

1-4 考察

緑茶摂取と認知機能低下に関する先行研究において以下の問題点が明らかになった。縦断研究による検討は十分にされていなかった。MMSEによる認知機能低下のリスクは十分に評価できていなかった。また、認知機能はベースライン調査と1度の追跡調査の2時点でのみ評価されており、認知機能が低下するまでの時間は評価できていなかった。

緑茶摂取に関する縦断研究は3件と少なく、そのうち緑茶摂取による認知機能低下のリスク低減を報告したのは日本人を対象とした2件のみであった。1件では、非飲用者に比べて毎日の飲用者で認知症または軽度認知機能障害のリスクが約30%低く、もう1件では、1日1杯未満の飲用者に比べて1日5杯以上の飲用者では認知症による機能的障害リスクが約30%低かった。緑茶摂取との関連がないことを報告していた1件では、MMSEの得点減少が評価されていた。しかし、その研究では、対象者は55歳以上と比較的若く、追跡期間は1～2年と短く、また1日に1杯以上の飲用者が6.4%と極めて少なかった。したがって、緑茶摂取によるMMSEの得点減少は十分に評価できていなかったと考えられる。これらの縦断研究では、認知機能はベースライン調査と1度の追跡調査の2時点でのみ評価されており、緑茶摂取による認知機能が低下するまでの時間の違いは評価されていなかった。

コーヒー摂取と認知機能低下に関する先行研究において、結果に一貫性はみられなかった。縦断研究6件のうち、3件でのみ有意に低いリスクが報告されていた。1件では、非飲用者と比べて1日1～4杯の飲用者で認知機能低下が抑制され、もう

1件では1日0～2杯の飲用者と比べて1日3～5杯、5杯以上の飲用者で、認知症の発症リスクが低かった。さらに別の1件では、女性でのみ、年5杯未満の飲用者と比べて年5～10杯から週5杯以上にかけて認知検査得点の改善に対する有意な正の関連が報告されていた。縦断研究6件のうち、日本人を対象とした1件の研究では、関連がないことが報告されていた。

緑茶とコーヒーに関する先行研究に共通して、独立変数には摂取頻度が用いられ、認知機能の評価には認知症の診断基準、MMSEなどの認知機能検査得点のカットオフ値や得点減少などが用いられていた。複数の研究で交絡要因として調整されていた因子として、人口統計学的要因では、年齢、性別、BMI (Body Mass Index)、教育歴などが調整されていた。生活習慣要因では、エネルギー、アルコール、果物、魚類、緑黄色野菜、コーヒーまたは緑茶の摂取、糖尿病、高血圧、脳卒中、心筋梗塞などの既往歴、身体活動、喫煙などが調整されていた。

本研究により、緑茶摂取に関して、認知機能低下との縦断的な関連は十分に報告されていないこと、MMSEとの関連は十分に評価できていないこと、また、認知機能が低下するまでの時間は評価されていないことが明らかになった。コーヒー摂取に関して、縦断研究の結果に一貫性はなく、日本人では関連がみられていないことが明らかになった。この結果を基に、緑茶、コーヒー摂取と認知機能低下リスクとの関連について分析疫学研究を行った。

第2章 緑茶、コーヒー摂取と認知機能低下リスクとの関連

2-1 緒論

WHOによると認知症の多くは比較的進行した段階で診断されており、故に、認知機能の低下を早期に発見して予防することが重要である。認知症の検査として信頼性があるMMSEは、認知機能の低下を得点の低下で評価することができる[34, 35]。MMSEによる比較的早期の低下を含む認知機能低下のリスクに対して、緑茶、コーヒー摂取による関連は十分に明らかにされていない。

緑茶、コーヒー摂取による認知機能低下リスクに関するこれまでの縦断研究では、ベースライン調査と1度の追跡調査の2時点で認知機能进行评估した研究が多いため、緑茶、コーヒー摂取による認知機能が低下するまでの時間への影響は評価できていない。つまり、仮に、非飲用者と飲用者で同じ割合で認知機能の低下が起きていた場合、低下するまでの時間が非飲用者では短く、飲用者で長かったとしても、その違いは評価できていないということである。認知症は、その発症を2年遅らせることで、医療・保険コストの大きな削減効果が期待されているため[8]、リスクの推定において発症までの時間の評価は重要である。

本研究では、NILS-LSAにおいて、同一の対象者に2年毎に複数回のMMSEが実施されデータが蓄積されている。よって、これまでの縦断研究とは異なり、認知機能が低下するまでの時間を評価できる。さらに、NILS-LSAでは、観察集団の各年代と男女比の分布が均等になるように設計されているため、年代・性によるバイアスの可能性が低いという先行研究にはない特徴がある。

このNILS-LSAの10年間の調査データを用いて、地域在住の60歳以上の高年者における、緑茶、コーヒーの日常的な摂取とMMSEによる比較的早期の低下を含む認知機能低下リスクとの関連について、認知機能が低下するまでの時間を考慮して検討した。

2-2 方法

2-2-1 研究対象者

本研究の対象者はNILS-LSAの参加者から選出した。NILS-LSAは日本人における通常の加齢や加齢に関連する疾患などについて施設型調査を行うポピュレーションベースの前向きコホート研究である。NILS-LSAの参加者は、国立長寿医療研究センターのある愛知県の大府市と東浦町の地域住民から、各年代と男女の人数分布が均等になるように無作為に多段階抽出された。第1次調査(1997年11月～2000年4月)では40歳から79歳の男性1,139人、女性1,128人が登録され、2年ごとに追跡されて、第7次調査(2010年7月～2012年7月)まで行われた。NILS-LSAの特徴の1つにダイナミックコホートデザインがあり、第2次～第7次調査では、研究コホートの年齢構成と男女比の分布を維持するために、引っ越し、個人的理

由、または死亡などによりドロップアウトした80歳未満の参加者の代わりに、彼らと同じ年代、同じ性別の地域住民が必要に応じて無作為にリクルートされて補充された。NILS-LSAの詳細については別の報告に記載されている[46]。

NILS-LSAでは、MMSEのデータは60歳以上の参加者に対して全ての調査で記録されており、第2次調査以降のデータにおいて縦断的に利用可能となっている。本研究の解析対象者は、NILS-LSAの第2次～第7次調査に2回以上参加して、かつ最初に参加した調査でMMSEのデータが利用できた男女1,868人から選ばれた。本研究のベースラインは対象者ごとに以下の1)～4)の除外条件を満たさずにMMSEのデータが得られた最初の調査として定義された。1) MMSEの得点が27点未満、2) 身体測定や食習慣、自己申告質問紙に関するデータが利用できない、3) 脳卒中かつまたは心疾患の既往歴がある、4) MMSEの追跡データがない。最終的に、第2次 (n=444)、第3次 (n=368)、第4次 (n=184)、第5次 (n=170)、第6次 (n=139) 調査をベースラインとして65歳から85歳までの1,305人[男性620人 (47.5%)、女性685人(52.5)]が本解析に対して選出された。対象者の追跡期間はベースラインの調査日から最初に認知機能低下が確認された調査日まで、または最後に参加した調査日(右側打ち切り)までの経過日数であった。研究プロトコルは、国立長寿医療研究センターの倫理・利益相反委員会によって承認された。NILS-LSAの詳細な説明を行った後にすべての被験者から文書による同意が得られた。

2-2-2 認知機能低下の定義

認知機能は訓練された臨床心理士または心理学部を卒業した者によって日本版のMMSEでテストされた。MMSEは認知症に対する臨床的なスクリーニング検査として、時間と場所の順応、記名、注意と計算、想起、言語、および視覚的構築の領域における認知機能の評価のために国際的に使用されている。また、MMSEの得点は個人の認知機能の評価するために疫学研究でも広く利用されている。得点範囲は0-30点で、得点が高いほど認知機能が高いことを意味する。認知症および軽度認知機能障害の検出におけるMMSEの精度に関するメタアナリシスによると、プライマリケア環境では、MMSEによる軽度認知機能障害に対するカットオフ値26/27点の精度は許容できる可能性があると報告されている[47]。さらにMMSE27点以上が認知機能低下なしとして定義された先行研究[48-52]やMMSEのユーザーガイド(27点以上を認知機能障害なしと定義している)[35]を参考にして、比較的早期の低下を含む認知機能低下について追跡期間中にMMSE27点未満となった初回の評価として定義した。

2-2-3 飲料摂取頻度

ベースラインでの緑茶とコーヒーの習慣的な摂取は、訓練された栄養士が質問紙を用いて聞き取り調査を行った。科学的に妥当性が検証された食物摂取頻度調査票が質問紙として使用された[53]。第2次～第4次調査で使用された調査票の摂

摂取頻度カテゴリーは9段階で構成され (まれにまたは飲まない、月1回、月2-3回、週1回、週2-3回、週4-6回、1日1回、1日2-3回、1日4回以上)、第5次～第6次調査では1日1回以上のカテゴリーはまとめられて、1日1回以上では摂取回数を記述する7段階 (まれにまたは飲まない、月1回、月2-3回、週1回、週2-3回、週4-6回、1日1回以上)で構成された。緑茶摂取に関して、1日1回未満の各カテゴリーの人数が少なかったため、摂取頻度は1日1回未満、1日1回、1日2-3回、1日4回以上の4群として分類した。コーヒー摂取に関して、1日4回以上の者が少なかったため1日2-3回に統合して、1日1回未満、1日1回、1日2回以上の3群として分類した。対象者は緑茶摂取とコーヒー摂取について、それぞれ分類されたカテゴリーに割り当てられた。

2-2-4 その他のデータ

身長と体重が実測され、BMI (kg/m^2)が身長 (m)/体重 (kg)の2乗として算出された。総エネルギー摂取量 (kcal/日)、アルコール摂取量 (エタノール当量; g/日)、緑黄色野菜摂取量 (g/日)、魚類摂取量 (g/日)は、食前食後の写真記録を併せた連続3日間 (平日2日、休日1日)の食事記録に基づき[54]、訓練された栄養士により推定された。緑黄色野菜、魚類摂取量はエネルギー密度法を用いて1000kcal当りに調整された。糖尿病、高血圧、脂質異常症の過去および現在の治療歴 (有、無)および喫煙の有無 (現在喫煙、非喫煙)、教育年数 (教育機関で修業した年数)は自己申告の質問紙で調査された。総身体活動量 (metabolic equivalents \times 時/日)はthe Minnesota Leisure-Time Physical Activity Questionnaireを修正した科学的妥当性のある質問紙[55]に基づくインタビューから算出された。

2-2-5 統計解析

統計解析は緑茶とコーヒーの摂取それぞれについて実施した。対象者の特性は摂取頻度に従って、連続変数には一般線形モデル、カテゴリー変数にはCochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析した。認知機能が低下するまでの経過時間を考慮して評価するために Kaplan-Meier法による摂取頻度ごとの認知機能低下の累積発症率 (1-累積生存関数)を算出して、一般化ウィルコクソン検定とログランク検定により摂取頻度による累積発症率の差を検定した。次に、交絡要因の影響を調整するために、コックス比例ハザードモデルを用いて、1日1回未満を基準カテゴリーとして、認知機能低下に対する多変量ハザード比 (HR)と95%信頼区間 (CI)を推定して、それらのカテゴリー間の線形トレンドを検定した。多変量解析において、以下の2つのモデルの変数のベースラインデータを調整変数として用いた。モデル1は年齢、性別を調整した。モデル2は年齢、性別、BMI、喫煙の有無、総身体活動量、教育年数、既往歴の有無 (糖尿病、高血圧、脂質異常症)、食事摂取量 (総エネルギー、アルコール、緑黄色野菜、魚類)、緑茶またはコーヒーの摂取頻度 (独立変数ではない場合)、MMSE得点を調整した。さらに、

緑茶またはコーヒー摂取と年齢または性別のクロス積項 (i.e. 緑茶×年齢、緑茶×性別、コーヒー×年齢、コーヒー×性別)をそれぞれモデル2に加えて、その交互作用を検定した。全ての解析はStatistical Analysis System (SAS) version 9.3で行い、 $p < 0.05$ を統計的に有意として両側検定で行った。

2-3 結果

平均 5.3 ± 2.9 年の追跡期間中、1,305人の研究対象者のうち432人が「認知機能低下あり」として評価された。

緑茶摂取によるベースラインの特徴とエンドポイントパラメーターが表3に示されている。ベースラインでは、緑茶摂取がより多いほど、年齢が高く、女性の割合が高く、コーヒー、アルコールの摂取量が少なく、緑黄色野菜の摂取量が多く、脂質異常症の既往歴のある割合が高かった ($p < 0.05$ for all)。エンドポイントパラメーターでは、ベースラインでの緑茶摂取がより多いほど、追跡年数と調査への参加回数が多かった ($p < 0.05$ for both)。コーヒー摂取によるベースラインの特徴とエンドポイントパラメーターは表4に示されている。ベースラインでは、コーヒー摂取がより多いほど、年齢が低く、緑黄色野菜と緑茶の摂取が少なく、高血圧の既往歴がある割合が低く、男性および現在の喫煙者の割合が高く、教育年数、総身体活動量、総エネルギー摂取量、アルコール摂取量が多かった ($p < 0.05$ for all)。エンドポイントパラメーターでは、ベースラインでのコーヒー摂取がより多いほど、認知機能低下ありの割合は低かった。

図6は緑茶摂取とコーヒー摂取による認知機能低下の発生に対する Kaplan-Meier プロットを示している。緑茶摂取1日1回未満の群と比較して、1日1回、1日2-3回、1日4回以上の各群の Kaplan-Meier 曲線は低かった (generalized Wilcoxon and log-rank tests; $p < 0.05$ for both)。コーヒー摂取による認知機能低下の累積発症率に有意な群間差はみられなかった。

表5は認知機能低下に対する緑茶摂取とコーヒー摂取による多変量調整HRと95%CIを示している。緑茶摂取1日1回未満の群と比較して、各群の多変量調整HR (95%CI)は1日1回、1日2-3回、1日4回以上でそれぞれ、0.70 (0.45–1.06)、0.71 (0.52–0.97)、0.72 (0.54–0.98) (p for trend < 0.05)であった。コーヒー摂取については1日1回、1日2回以上でそれぞれ、1.03 (0.81–1.30)、1.07 (0.83–1.36) (p for trend=0.61)と有意な関連はみられなかった。緑茶摂取またはコーヒー摂取と年齢または性別のクロス積項に有意な交互作用は示されなかった (data not shown)。

2-4 考察

MMSEによる比較的早期の低下を含む認知機能低下を、およそ2年ごと最大10.8年間で評価した縦断研究において、緑茶摂取による認知機能低下のリスクは低く、1日1回未満の摂取を基準として、1日1回、1日2-3回、1日4回以上の頻度では多変量調整ハザード比が約30%低かった。しかし、コーヒー摂取と認知機能低下との

関連はみられなかった。

本研究では、認知機能が低下するまでの時間を考慮して緑茶摂取による認知機能低下のリスクが低いことが示された。交絡要因を調整していない累積発症率において、一般化ウィルコクソン検定が有意であったことから、短期間でも緑茶摂取による認知機能低下の発症率に群間差が示された。さらにログランク検定も有意であったため、長期の観察においても緑茶摂取による認知機能低下の発症率に群間差があることが示された。緑茶摂取による認知機能低下に対する Kaplan-Meier プロットにおいて、1日1回未満の累積発症率に対して、1日1回、1日2-3回、1日4回以上では、およそ2年後に同程度の累積発症率に達していることが示されている。したがって、緑茶摂取による認知機能低下の低いリスクには、この緑茶摂取により認知機能低下が遅延した現象がリスク低減に関連している可能性が考えられる。

緑茶摂取に関して、認知症またはそれによる機能障害のリスクを評価した2つの縦断研究では、1日1回以上または1日5回以上の摂取で有意に低いリスクが報告されている[40, 41]。これらの研究に一致して、本研究では1日2回以上の緑茶摂取に有意に低い認知機能低下リスクが推定された。一方で、MMSEの1点以上の減少を評価した縦断研究では、本研究とは異なり、緑茶摂取との関連はみられなかったと報告されている[38]。この結果の違いには、緑茶摂取1日1回以上の飲用者がこの先行研究では6.3%と、本研究 (88.7%)や関連のあった先行研究 (83.6%と32.0%)と比べて極めて少ないことが関連している可能性が考えられる。緑茶の成分であるポリフェノールカテキン (特にEGCG)は、抗酸化[56, 57]、抗神経炎症[58]、遷移金属キレート[56, 58]、A β 生成の抑制 (α セクレターゼによるアミロイド前駆体タンパク質の切断促進)[20, 59]などの効果によって神経傷害を抑制すると考えられている。そしてEGCGの半減期は、人体内において1.9-4.6時間と比較的短いことが報告されているため[60]、1日当たりの緑茶の摂取回数が多いほど、認知機能低下を予防する関連が観察される可能性は高い。したがって、認知機能低下のリスクを低減するには日常的に緑茶を摂取することが重要である可能性が考えられる。

コーヒー摂取に関して、本研究では仮説に反して関連はみられなかった。実験研究において、コーヒー摂取はコリン作動性ニューロンの活性の維持や海馬や大脳皮質におけるA β の産生減少など、いくつかのメカニズムにより認知機能低下のリスクを減少させると提案されている[22-25]。コーヒーに豊富に含まれているカフェインがそれらのメカニズムの中心的な役割を果たすと考えられている。さらに、コーヒーに最も豊富に含まれているポリフェノールであるクロロゲン酸は、コーヒーに含まれる主要な抗酸化剤として報告されている[21]。これまでの縦断研究では、欧米人を対象とした3報でコーヒー摂取により認知機能低下リスクが低いと報告されており、日本人を含むアジア人では報告されていない。カフェインの代謝に関連する遺伝子なども報告されていることから[61]、遺伝子多型など

を含む未知の交絡要因を考慮したさらなる研究が必要と考えられる。

本研究の主な強みは、ヒトでの生物学的妥当性の観点から各年代と男女の分布が均等になるようデザインされた研究母集団に対して、認知機能低下のリスクを推定した点である。さらに、前向きデザインによる長期間の追跡（最大10.8年）、複数回のMMSEによる2年ごとの認知機能低下の評価、多領域の専門家によって調査された包括的で詳細なデータ解析が挙げられる。

本研究の限界は、第1に、認知機能低下が神経画像および神経病理に基づく認知症の診断ではなく、MMSE得点のカットオフ値により評価されたことである。しかし、MMSEは認知症のスクリーニングテストとして信頼性があることが報告されている[34]。第2に、長期の研究期間中に1度低下した認知機能は回復しないという前提でリスクが評価されていること。第3に、追跡期間中における飲料摂取習慣の変化による認知機能低下への影響は評価できていない。第4に、認知機能低下に対して摂取量による評価がされていないこと。ただし、飲料の摂取については季節変動が考慮され、栄養士による聞き取りでは過去1年間の平均的な摂取頻度が対象者に尋ねられている。したがって、対象者の習慣的な飲料の摂取が評価されている。第5に、性、年齢によるバイアスをコントロールすることによって、研究対象者の推定母集団は実際の地域住民の年齢構成と男女比を反映していないこと。第6に、研究参加者は一般住民よりも健康的な可能性がある。本研究の対象者は施設型調査に参加できた者であり、また、研究対象地域である愛知県の大府市は健康政策として「健康づくり都市宣言」をしており、東浦町とともに「健康長寿の一大拠点」の形成を目指している。第7に、ペットボトルと茶葉の違いや茶葉の種類や濃度の影響は評価できていないことが挙げられる。

結論、地域在住の日本人高年者において、2年ごとのMMSEで評価した認知機能低下のリスクは、1日1回以上の緑茶摂取により低かった。

第3章 緑茶摂取による認知低下リスクに血糖値レベルが及ぼす影響

3-1 緒論

糖尿病には多くの対策が講じられているが、認知症と同様に、その有病者数は高齢化に伴い大きく増加している[62]。近年、糖尿病だけでなく、血糖値レベルが認知機能低下リスクに正に関連していると複数の疫学研究で報告されている[26, 28, 63-67]。HbA1c値は、直近2、3ヶ月間の平均的な血清血糖値の指標であり、糖尿病の診断や糖尿病の発症リスクが高い者を特定するためのスクリーニングに使用することが米国糖尿病協会により推奨されている[68]。

高いHbA1cレベルでリスクが高いと報告されている認知機能低下について、第2章の結果を含む、3つの縦断研究が緑茶摂取によるリスクが低いことを報告している[40, 41]。認知機能低下リスクが低減される潜在的な作用機序として、緑茶に含まれるポリフェノールカテキン（特にEGCG）が有するA β 前駆体タンパク質の正常代謝の促進[20, 59]、インスリン抵抗性の改善[69, 70]、抗酸化ストレス[56, 57]、抗神経炎症[58]、抗動脈硬化[29]など、様々な効果が示唆されている。そして、これらの効果は血糖値の上昇による血管性・代謝性病変の改善にも関連している可能性がある。

そこで、緑茶摂取による認知機能低下のリスク低減はHbA1cレベルによって異なるという仮説を立てた。HbA1cレベルに関して、日本糖尿病学会（JDS）では特定健診・特定保健指導における糖尿病の予防について、5.6-5.9%、6.0-6.4%、 \geq 6.5%の3段階で保健指導することを推奨している[71]。そこで、本研究はJDSガイドラインに基づくHbA1cの3段階のカットオフ値（5.6%、6.0%、6.5%）を用いて、NILS-LSAの10年間の調査データより以下の3点について検討することを目的とした。①ベースラインのHbA1cレベルによる認知機能低下リスクについて、②ベースラインのHbA1cレベルは緑茶摂取による認知機能低下のリスク低減に影響を及ぼすのか、③各カットオフ値でのHbA1cの高低レベルにおいて緑茶摂取による認知機能低下リスクの違いについて検討する。

3-2 方法

3-2-1 研究対象者および調査・測定

解析対象者は第2章で選出した対象者からHbA1c値のデータが利用できない1名を除外した1,304人（男性619人、女性685人）とした。認知機能低下の定義、緑茶摂取頻度、その他のデータなどの詳細については第2章と同様である。

3-2-2 血液採取と分析

対象者の静脈血がベースラインで、少なくとも12時間の絶食後の朝にEDTA (disodium salt, 50 mM)を含む試験管にサンプリングされた。HbA1c値 (Japan

Diabetes Society units)は受託臨床検査所 (SRL, Tokyo, Japan)でラテックス凝集法によって非凍結血液から測定された。HbA1cの測定値に0.4を加えて国際標準 (National Glycohemoglobin Standardization Program; NGSP)相当値に変換した。

3-2-3 統計解析

JDSガイドラインに基づくHbA1cの3つのカットオフ値 (5.6%、6.0%、6.5%)に対して、高レベルグループと低レベルグループに対象者を割り付けて、それぞれのカットオフ値に対して統計解析を実施した。HbA1c高低グループによる対象者特性の解析には、連続変数にはt検定、カテゴリー変数には χ^2 検定を用いた。HbA1c高低グループにおける緑茶摂取による対象者特性の解析には、連続変数には一般線形モデル、カテゴリー変数にはCochran-Mantel-Haenszel検定を用いた。コックス比例ハザードモデルを用いて以下の多変量解析を行った。①HbA1c低グループを基準にして、HbA1c高グループの認知機能低下のHRと95%CIを推定した。②認知機能低下リスクに対する緑茶摂取とHbA1c高低グループとの交互作用を検定した。③HbA1c高低グループごとに、1日1回未満の摂取を基準とした、緑茶摂取による認知機能低下のHR、95%CI、および線形トレンドを推定した。以下の2つのモデルの変数のベースラインデータを調整変数として用いた。モデル1は年齢と性別を調整した。モデル2は年齢、性別、BMI、喫煙の有無、総身体活動量、教育年数、既往歴の有無 (糖尿病、高血圧、脂質異常症)、食事摂取量 (総エネルギー、アルコール、緑黄色野菜、魚類)、緑茶摂取頻度 (独立変数ではない場合)、MMSE得点を調整した。サブグループ解析として、糖尿病の既往歴がない1,187人でも検討した。

全ての解析はSAS version 9.3で行い、 $p < 0.05$ ($\alpha = 0.05$)を統計的に有意として両側検定で行った。ただし、交互作用の検定では3回の繰り返し検定を考慮して、ボンフェローニ補正で調整した $p < 0.017$ ($\alpha = 0.05/3$)を有意とした。

3-3 結果

カットオフ値6.0%での対象者のHbA1c高低グループによるベースラインの特徴とエンドポイントパラメーターが表6に示されている。HbA1c6.0%未満と比較して、6.0%以上では、男性が多く、BMIが高く、糖尿病と高血圧の既往歴のある割合が高かった ($p < 0.05$ for all)。HbA1c6.0%未満と6.0%以上のグループにおける、緑茶摂取によるベースラインの特徴とエンドポイントパラメーターが表7に示されている。HbA1c値6.0%未満では、緑茶摂取がより多い対象者ほど、年齢とHbA1c値が高く、脂質異常症の既往歴がある割合が高く、飲酒量は少なかった ($p < 0.05$ for all)。HbA1c値6.0%以上では、緑茶摂取がより多い対象者ほど、緑黄色野菜摂取量が多く、追跡年数が長く、男性の割合が低かった ($p < 0.01$ for all)。

表8は各カットオフ値におけるHbA1cグループ別の認知機能低下ありの割合と低グループを基準とした高グループの認知機能低下のハザード比を示している。

認知機能低下ありの割合はいずれのカットオフ値でも低グループより高グループで高く、また、カットオフ値が高いほど高グループにおける認知機能低下ありの割合は高かった。HbA1cグループによる認知機能低下のHR (95%CI)は、モデル2の高グループにおいて、カットオフ値5.6%では1.29 (1.02-1.50)、6.0%では1.14 (0.91-1.41)、6.5%では1.26 (0.93-1.68)であった。

表9は各カットオフ値における認知機能低下に対する多変量Cox比例ハザードモデルのType 3検定の結果を示している。緑茶摂取とHbA1cグループとの有意な交互作用がカットオフ値6.0%で示された (p for interaction <0.017: Bonferroni's correction; $\alpha=0.05/3$)。カットオフ値5.6%と6.5%では有意な交互作用はみられなかった。

各カットオフ値におけるHbA1c高低グループでの緑茶摂取による認知機能低下の多変量調整HRが表10に示されている。カットオフ値5.6%では、高グループのみ有意に低いHRが示され、モデル2では、緑茶摂取1日1回未満を基準にして、1日1回、1日2-3回、1日4回以上のHR (95%CI)は、それぞれ0.44 (0.24-0.78)、0.62 (0.42-0.94)、0.59 (0.41-0.88) (p for trend =0.06)であった。カットオフ値6.0%でも同様に高グループでのみ有意に低いHRが示され、モデル2では、上記の順に、0.29 (0.12-0.66)、0.42 (0.24-0.78)、0.34 (0.19-0.61) (p for trend <0.01)であった。カットオフ値6.5%では、高グループで有意に低いHR、低グループで境界有意に低いHRが示された。モデル2では、上記の順に、高グループで0.04 (0.01-0.30)、0.51 (0.21-1.28)、0.37 (0.15-0.97) (p for trend =0.77)、低グループで 0.83 (0.53-1.30)、0.73 (0.53-1.03)、0.77 (0.56-1.08) (p for trend =0.09)であった。

糖尿病の既往歴がない1,187人では、カットオフ値6.0%で境界有意な交互作用が示され (p for interaction =0.034: Bonferroni's correction; $\alpha=0.05/3$)、6.0%以上のグループでのみ有意に低いHRが示された [1日4回以上で0.43 (0.21-0.98)、p for trend =0.07]。

3-4 考察

本縦断解析において、ベースラインのHbA1cの高レベルで認知機能低下のリスクは高く、緑茶摂取による認知機能低下のリスク低減はベースラインのHbA1c値が6.0%以上か未満かで有意に異なることが確認された。HbA1c5.6%以上、6.0%以上、6.5%未満では、緑茶摂取による認知機能低下のリスク低いことが示された。HbA1c6.5%以上ではサンプルサイズが少なかったため、リスクは十分に評価できなかった。

本研究では、緑茶摂取による認知機能低下のリスク低減がベースラインのHbA1cレベルによって異なっており、この研究のポイントは以下の通りである。ベースラインでの一時点のHbA1c高レベルが認知機能低下のリスクに影響することを縦断データにより示し、そして危険要因と考えられるHbA1cの高レベルを

考慮して、緑茶摂取による認知機能低下の予防効果を示した点が強みである。次に、糖尿病予防や食事指導の観点からJDSガイドラインに基づいてHbA1cレベルのカットオフ値を設定したことである。ガイドラインにおいて、特定健診・特定保健指導における糖尿病の予防について、HbA1c6.5%以上では医療機関を受診させ、6.0-6.4%ではできるだけ血糖検査を行い、境界型では生活習慣指導などを行い、糖尿病型では医療機関を受診させる、5.6-5.9%は正常高値として他のリスクも勘案して情報提供などを行うことが推奨されている[72]。

本研究におけるベースライン (2000年4月～2010年7月)でのHbA1c6.0-6.4%と6.5%以上の対象者の割合はそれぞれ14.7%と10.2%であり、これらの割合は国民健康栄養調査の60歳以上の結果と比較すると低かった (ただし、本研究では、80歳以上の者がほとんどいないことに留意する)。国民健康栄養調査では、HbA1c6.0-6.4%の60歳以上の男女の割合は、2002年で15.6%、2007年で19.4%とピークを示し、2016年では16.7%と報告されている。HbA1c6.5%以上の割合は2002年の13.7%から、2007年の17.5%、2016年の18.5%と増加していた。そして、これらの割合は高齢者ほど高いことが報告されていた。日本の高齢化率は今後も増加していくため[73]、適切なHbA1cレベルを維持するための健康施策の推進は今後必要とされており、保健指導における食事指導は一層重要なものになると考えられる。

HbA1cレベルが高い場合にはインスリン抵抗性が起きている可能性が高い。インスリン抵抗性の状態において、高レベルの末梢インスリンによって減少した脳インスリンレベルはA β クリアランス障害の原因になると考えられている[74]。さらに、HbA1cのような糖化タンパク質は反応が進むにつれて糖化最終産物となる。近年、この糖化最終産物がアルツハイマー病の病理過程の進行に関連していると指摘されており[75, 76]、それらはA β の凝集とA β クリアランスの減少を促進すると考えられている[30]。このような、高いHbA1cレベルによる生理学的な異常は相乗的に認知機能低下のリスクを高めている可能性がある。

本研究における観察結果 (HbA1cレベルの高い者で緑茶摂取により認知機能低下リスクが低かった)に潜在しているメカニズムとして、緑茶成分にはインスリン感受性および抵抗性の改善作用[69, 70]やアミロイド前駆体タンパク質の α セクレターゼ切断の促進によるA β 生成抑制の効果があると報告されている[20, 59]。さらに、血糖値が高いことで起こる可能性がある血管性・代謝性病変に対して、緑茶成分には抗動脈硬化[77]、抗酸化[56, 57]、血糖降下[78, 79]、血圧上昇抑制[80]、脂質代謝改善[81]の効果などが報告されている。これらの多様な作用が、単独かつまたは相乗的に認知機能低下のリスク低減に関連していると推察される。

認知機能低下のリスクを低減する因子として、いくつかの疫学研究は和食型の食事パターンや社会活動への参加が認知症の予防や認知機能の改善に関連していると報告している^{51,52}。緑茶は和食型の食事と一緒に飲用されることが多く、

また緑茶は様々な会合や地域のイベントでしばしば提供されている。このような、緑茶を摂取することに伴う様々な健康的な生活習慣も認知機能低下のリスク低減に関連していると考えられ、したがって、緑茶を飲用するだけでなく生活習慣も改善することが認知機能低下のリスク低減に役立つ可能性がある。

本研究の限界は、第2章に記載した点に加えて、サンプルサイズが大規模ではなかった点である。そのため、HbA1c6.5%以上では対象者数が少なく緑茶摂取による認知機能低下のリスクは十分に評価ができなかった。また、緑茶摂取により認知機能低下リスクを効果的に低減することができる最も適切な血糖値レベルは評価できなかった。しかし、有意な交互作用を認めた代表値としてJDSガイドラインに基づくHbA1c6.0%を提示した。本研究では、HbA1c6.0%以上の者では、6.0%未満の者と比して、緑茶摂取による認知機能低下のリスクはより低いことが示唆された。ただし、この結果は6.0%未満の者では緑茶摂取によって認知機能低下のリスクが低減されないことを示した結果ではないことに留意する必要がある。最後に、本研究では対象者の血糖値レベルを評価する指標としてHbA1c値のみが用いられた点である。空腹時血糖値による高血糖やグリコアルブミンによるグリコアルブミン/HbA1c比 (食後高血糖を強く反映)、あるいはHOMA-IRによるインスリン抵抗性などを評価することができる研究により、どのような血糖値レベルにおいて緑茶摂取が認知機能低下リスクに関連するのか検討される必要がある。

結論、本前向きコホート研究は緑茶摂取による認知機能低下のリスク低減はベースラインのHbA1cレベルによって異なることを示した。緑茶摂取により認知機能低下を効果的に予防することができるHbA1c値の適切なレベルが明らかにされるために、さらなる大規模な研究が必要とされる。私たちは将来的に緑茶摂取に関する保健指導が認知機能低下のリスクを低減するのに役立つことを期待している。

総括

認知症の有病者数は世界的に急増しており、それに伴う膨大な社会的コストの増加も大きな問題となっている。認知症の一次予防対策の確立は急務であり、その効果は極めて大きいと考えられている。予防的アプローチにより、認知症の発症を完全に予防できなくても、その発症を2年遅らせることが出来れば、健康寿命が延伸することによって、そのコストは大きく削減されることが推計されている。認知機能の低下を予防するアプローチとして、長期にわたって日常的に継続される嗜好飲料の摂取習慣は重要な要因の一つである。しかし、日本人における食生活習慣の特徴の一つである緑茶の摂取により認知機能低下を予防できるかどうかについて、疫学研究では十分に検討されていなかった。

以上のことから、第1章では、緑茶摂取と認知機能低下リスクとの関連についてリテラチャーレビューを実施した。既報の疫学研究の結果を要約して以下の3つの問題点を明らかにした。①縦断研究による報告は3件と少ないこと、②認知機能は複数回の追跡調査により評価されていなかったため、認知機能が低下するまでの期間は適切に考慮されていないこと、③認知症の検査として国際的に用いられているMMSEの得点減少を評価した縦断研究は1件しかなく、当該研究では追跡期間が1～2年と短く、日常的な緑茶飲用者が極めて少なかったため、リスクを十分に評価できていない可能性があることが分かった。これらの問題点から分析疫学の目的を設定して、第2章では、日常的な緑茶摂取と認知機能低下リスクとの関連について検討した。同一対象者に対して2年ごとに複数回のMMSEが実施されたNILS-LSAの10年間の調査データを用いて、認知機能が低下するまでの時間を考慮して解析が行われた。次に、認知機能低下リスクに対して正の関連が報告されている血糖値の高レベルに関して、それによる血管性・代謝性病変は緑茶摂取により改善される可能性があった。このことから、第3章では、緑茶摂取による認知機能低下のリスクは血糖値レベルによって異なるという仮説を検証した。

第2章では、研究背景として、認知症の多くは比較的進行した段階で診断されることが多く、認知機能の低下を早期に発見して予防することが重要であった。そこで、MMSEによる比較的早期の低下を含む認知機能低下に対して、2年ごと最大10.8年間の評価により緑茶摂取による認知機能低下リスクを推定した。緑茶摂取による認知機能低下のリスクは、1日1回未満の摂取を基準として、1日1回、1日2-3回、1日4回以上の頻度で多変量調整ハザード比が約30%低いことが観察された。緑茶摂取による2年ごとの認知機能低下の累積発症率に関して、一般化ウィルコクソン検定とログランク検定の両方で有意な群間差が示されたことから、短期間と長期間のいずれの観察においても緑茶摂取によって認知機能低下の発症率に差があることが示唆された。

第3章では、緑茶摂取による認知機能低下のリスクとHbA1cレベルとの関連に

ついて検討した。特定健診・特定保健指導における糖尿病予防や食事指導の観点からJDSガイドラインに基づくHbA1cレベルのカットオフ値 (5.6%、6.0%、6.5%) を設定して縦断的に解析した。その結果、ベースラインのHbA1cの高レベルで認知機能低下のリスクは高かった。認知機能低下リスクに対して緑茶摂取とHbA1c値6.0%の高低グループに有意な交互作用が示された。各カットオフ値における高低グループ別の解析では、HbA1c5.6%以上、6.0%以上、6.5%未満のグループで緑茶摂取による認知機能低下のリスクが低いことが示された。これらの縦断解析の結果より、緑茶摂取による認知機能低下のリスク低減はベースラインのHbA1cレベルによって異なることが示唆された。この研究では、サンプルサイズが大規模ではなかったため、HbA1c6.5%以上のグループのリスクは十分に評価できなかった。また、緑茶摂取により認知機能低下リスクを効果的に低減することできる最も適切なHbA1cレベルは評価できなかった。それらが明らかにされるために、さらなる大規模な研究が必要とされる。

本研究では、地域在住の高年者において、MMSEで評価した認知機能低下リスクは緑茶摂取により低いことを明らかにして、そのリスク低減の程度はHbA1cのレベルによって異なっていることを示した。本研究は、認知機能が低下するまでの時間を考慮した長期の縦断疫学研究であり、かつ、認知機能低下のリスクに対して危険要因 (高齢者に多いHbA1cの高レベル)と予防効果が期待される要因 (緑茶摂取)を同時に検討した研究である。従って、これまでの先行研究にはないエビデンスが蓄積されて、緑茶摂取による認知機能低下リスクの低減に関する保健アドバイスに役立つことが期待される。本研究は観察疫学研究であり、観察された関連はメカニズムや因果関係を解明するものではない。本研究は、食習慣の改善による一次予防対策が十分に確立されていない認知症に対して、ヒト集団における現象を適切に観察し、その結果を蓄積することで、食事指導を用いたポピュレーション戦略の構築に貢献しようとするものである。

参考文献

- [1] World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update. Geneva. (2008).
- [2] Alzheimer's Disease International. World Alzheimer's Report 2009. London. (2009).
- [3] Ohara, T., Hata, J., Yoshida, D., Mukai, N., Nagata, M., Iwaki, T., Kitazono, T., Kanba, S., Kiyohara, Y. and Ninomiya, T.: Trends in dementia prevalence, incidence, and survival rate in a Japanese community. *Neurology*. **88**, 1925-1932, (2017).
- [4] World Health Organization. Dementia: A Public Health Priority. Geneva. (2012).
- [5] Livingston, G., Sommerlad, A., Orgeta, V., Costafreda, S. G., Huntley, J., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Fox, N., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Larson, E. B., Ritchie, K., Rockwood, K., Sampson, E. L., Samus, Q., Schneider, L. S., Selbaek, G., Teri, L. and Mukadam, N.: Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. **390**, 2673-2734, (2017).
- [6] 厚生労働省. 「認知症施策推進総合戦略～認知症高齢者等にやさしい地域づくりに向けて～（新オレンジプラン）」 . <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12300000-Roukenkyoku/0000079009.pdf> [Accessed January 18 2019]. (2015) (2017改定).
- [7] Alzheimer's Disease International. World Alzheimer's Report 2010: the global economic impact of dementia. London. (2010).
- [8] 下方浩史、安藤富士子. 認知症の実態と予防の重要性. *日本未病システム学会雑誌*. **18**, 79-83, (2012).
- [9] Solfrizzi, V., Capurso, C., D'Introno, A., Colacicco, A. M., Santamato, A., Ranieri, M., Fiore, P., Capurso, A. and Panza, F.: Lifestyle-related factors in predementia and dementia syndromes. *Expert Rev Neurother*. **8**, 133-158, (2008).
- [10] Solfrizzi, V., Panza, F., Frisardi, V., Seripa, D., Logroscino, G., Imbimbo, B. P. and Pilotto, A.: Diet and Alzheimer's disease risk factors or prevention: the current evidence. *Expert Rev Neurother*. **11**, 677-708, (2011).
- [11] Kalmijn, S., Launer, L. J., Ott, A., Witteman, J. C., Hofman, A. and Breteler, M. M.: Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study. *Ann Neurol*. **42**, 776-782, (1997).
- [12] Dangour, A. D., Allen, E., Elbourne, D., Fasey, N., Fletcher, A. E., Hardy, P., Holder, G. E., Knight, R., Letley, L., Richards, M. and Uauy, R.: Effect of 2-y n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on cognitive function in older people: a randomized, double-blind, controlled trial. *Am J Clin Nutr*. **91**, 1725-1732, (2010).
- [13] Engelhart, M. J., Geerlings, M. I., Ruitenberg, A., van Swieten, J. C., Hofman, A.,

- Witteman, J. C. and Breteler, M. M.: Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *JAMA*. **287**, 3223-3229, (2002).
- [14] Morris, M. C., Evans, D. A., Bienias, J. L., Tangney, C. C., Bennett, D. A., Aggarwal, N., Wilson, R. S. and Scherr, P. A.: Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study. *JAMA*. **287**, 3230-3237, (2002).
- [15] Morris, M. C., Evans, D. A., Tangney, C. C., Bienias, J. L. and Wilson, R. S.: Associations of vegetable and fruit consumption with age-related cognitive change. *Neurology*. **67**, 1370-1376, (2006).
- [16] Otsuka, R., Tange, C., Nishita, Y., Kato, Y., Imai, T., Ando, F. and Shimokata, H.: Serum docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid and risk of cognitive decline over 10 years among elderly Japanese. *Eur J Clin Nutr*. **68**, 503-509, (2014).
- [17] Sasaki, T., Unno, K., Tahara, S., Shimada, A., Chiba, Y., Hoshino, M. and Kaneko, T.: Age-related increase of superoxide generation in the brains of mammals and birds. *Aging Cell*. **7**, 459-469, (2008).
- [18] Unno, K., Takabayashi, F., Kishido, T. and Oku, N.: Suppressive effect of green tea catechins on morphologic and functional regression of the brain in aged mice with accelerated senescence (SAMP10). *Exp Gerontol*. **39**, 1027-1034, (2004).
- [19] Unno, K., Takabayashi, F., Yoshida, H., Choba, D., Fukutomi, R., Kikunaga, N., Kishido, T., Oku, N. and Hoshino, M.: Daily consumption of green tea catechin delays memory regression in aged mice. *Biogerontology*. **8**, 89-95, (2007).
- [20] Rezai-Zadeh, K., Shytle, D., Sun, N., Mori, T., Hou, H., Jeanniton, D., Ehrhart, J., Townsend, K., Zeng, J., Morgan, D., Hardy, J., Town, T. and Tan, J.: Green tea epigallocatechin-3-gallate (EGCG) modulates amyloid precursor protein cleavage and reduces cerebral amyloidosis in Alzheimer transgenic mice. *J Neurosci*. **25**, 8807-8814, (2005).
- [21] Svilaas, A., Sakhi, A. K., Andersen, L. F., Svilaas, T., Strom, E. C., Jacobs, D. R., Jr., Ose, L. and Blomhoff, R.: Intakes of antioxidants in coffee, wine, and vegetables are correlated with plasma carotenoids in humans. *J Nutr*. **134**, 562-567, (2004).
- [22] Arendash, G. W., Schleif, W., Rezai-Zadeh, K., Jackson, E. K., Zacharia, L. C., Cracchiolo, J. R., Shippy, D. and Tan, J.: Caffeine protects Alzheimer's mice against cognitive impairment and reduces brain beta-amyloid production. *Neuroscience*. **142**, 941-952, (2006).
- [23] Cao, C., Cirrito, J. R., Lin, X., Wang, L., Verges, D. K., Dickson, A., Mamcarz, M., Zhang, C., Mori, T., Arendash, G. W., Holtzman, D. M. and Potter, H.: Caffeine suppresses amyloid-beta levels in plasma and brain of Alzheimer's disease transgenic mice. *J Alzheimers Dis*. **17**, 681-697, (2009).

- [24] Dall'Igna, O. P., Porciuncula, L. O., Souza, D. O., Cunha, R. A. and Lara, D. R.: Neuroprotection by caffeine and adenosine A2A receptor blockade of beta-amyloid neurotoxicity. *Br J Pharmacol.* **138**, 1207-1209, (2003).
- [25] Fredholm, B. B., Battig, K., Holmen, J., Nehlig, A. and Zvartau, E. E.: Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev.* **51**, 83-133, (1999).
- [26] Gao, L., Matthews, F. E., Sargeant, L. A., Brayne, C. and Mrc, Cfas. An investigation of the population impact of variation in HbA1c levels in older people in England and Wales: from a population based multi-centre longitudinal study. *BMC Public Health.* **8**, 54, (2008).
- [27] Crane, P. K., Walker, R. and Larson, E. B.: Glucose levels and risk of dementia. *N Engl J Med.* **369**, 1863-1864, (2013).
- [28] Cukierman-Yaffe, T., Gerstein, H. C., Williamson, J. D., Lazar, R. M., Lovato, L., Miller, M. E., Coker, L. H., Murray, A., Sullivan, M. D., Marcovina, S. M., Launer, L. J. and Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Memory in Diabetes, Investigators. Relationship between baseline glycemic control and cognitive function in individuals with type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors: the action to control cardiovascular risk in diabetes-memory in diabetes (ACCORD-MIND) trial. *Diabetes Care.* **32**, 221-226, (2009).
- [29] Biessels, G. J., Staekenborg, S., Brunner, E., Brayne, C. and Scheltens, P.: Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol.* **5**, 64-74, (2006).
- [30] 羽生春夫. 糖尿病と認知症予防. *神経治療.* **32**, 911-916, (2015).
- [31] Fukasawa, R., Hanyu, H., Namioka, N., Hatanaka, H., Sato, T. and Sakurai, H.: Elevated inflammatory markers in diabetes-related dementia. *Geriatr Gerontol Int.* **14**, 229-231, (2014).
- [32] Hatanaka, H., Hanyu, H., Fukasawa, R., Sato, T., Shimizu, S. and Sakurai, H.: Peripheral oxidative stress markers in diabetes-related dementia. *Geriatr Gerontol Int.* **16**, 1312-1318, (2016).
- [33] Hirose, D., Hanyu, H., Fukusawa, R., Hatanaka, H., Namioka, N. and Okita, M.: Circulating Levels of Advanced Glycation End Products in Diabetes Mellitus-Related Dementia. *J Am Geriatr Soc.* **63**, 2196-2198, (2015).
- [34] Tombaugh, T. N. McIntyre, N. J.: The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc.* **40**, 922-935, (1992).
- [35] Folstein, M. F., Folstein, S. E., McHugh, P. R. and Fanjiang, G. Mini-Mental State Examination: User's Guide. Odessa, Florida: Psychological Assessment Resources. (2001).
- [36] Ide, K. Yamada, H.: Clinical benefits of green tea consumption for cognitive dysfunction. *PharmaNutrition.* **3**, 136-145, (2015).

- [37] Kuriyama, S., Hozawa, A., Ohmori, K., Shimazu, T., Matsui, T., Ebihara, S., Awata, S., Nagatomi, R., Arai, H. and Tsuji, I.: Green tea consumption and cognitive function: a cross-sectional study from the Tsurugaya Project 1. *Am J Clin Nutr.* **83**, 355-361, (2006).
- [38] Ng, T. P., Feng, L., Niti, M., Kua, E. H. and Yap, K. B.: Tea consumption and cognitive impairment and decline in older Chinese adults. *Am J Clin Nutr.* **88**, 224-231, (2008).
- [39] Shen, W., Xiao, Y., Ying, X., Li, S., Zhai, Y., Shang, X., Li, F., Wang, X., He, F. and Lin, J.: Tea Consumption and Cognitive Impairment: A Cross-Sectional Study among Chinese Elderly. *PLoS One.* **10**, e0137781, (2015).
- [40] Noguchi-Shinohara, M., Yuki, S., Dohmoto, C., Ikeda, Y., Samuraki, M., Iwasa, K., Yokogawa, M., Asai, K., Komai, K., Nakamura, H. and Yamada, M.: Consumption of green tea, but not black tea or coffee, is associated with reduced risk of cognitive decline. *PLoS One.* **9**, e96013, (2014).
- [41] Tomata, Y., Sugiyama, K., Kaiho, Y., Honkura, K., Watanabe, T., Zhang, S., Sugawara, Y. and Tsuji, I.: Green Tea Consumption and the Risk of Incident Dementia in Elderly Japanese: The Ohsaki Cohort 2006 Study. *Am J Geriatr Psychiatry.* **24**, 881-889, (2016).
- [42] Arab, L., Biggs, M. L., O'Meara, E. S., Longstreth, W. T., Crane, P. K. and Fitzpatrick, A. L.: Gender differences in tea, coffee, and cognitive decline in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Alzheimers Dis.* **27**, 553-566, (2011).
- [43] Eskelinen, M. H., Ngandu, T., Tuomilehto, J., Soininen, H. and Kivipelto, M.: Midlife coffee and tea drinking and the risk of late-life dementia: a population-based CAIDE study. *J Alzheimers Dis.* **16**, 85-91, (2009).
- [44] Laitala, V. S., Kaprio, J., Koskenvuo, M., Raiha, I., Rinne, J. O. and Silventoinen, K.: Coffee drinking in middle age is not associated with cognitive performance in old age. *Am J Clin Nutr.* **90**, 640-646, (2009).
- [45] BM, van. Gelder., Buijsse, B., Tijhuis, M., Kalmijn, S., Giampaoli, S., Nissinen, A. and Kromhout, D.: Coffee consumption is inversely associated with cognitive decline in elderly European men: the FINE Study. *Eur J Clin Nutr.* **61**, 226-232, (2007).
- [46] Shimokata, H., Ando, F. and Niino, N.: A new comprehensive study on aging--the National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). *J Epidemiol.* **10**, S1-9, (2000).
- [47] Mitchell, A. J.: A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *J Psychiatr Res.* **43**, 411-431, (2009).
- [48] Anstey, K. J., Burns, R. A., Birrell, C. L., Steel, D., Kiely, K. M. and Luszcz, M.

- A.: Estimates of probable dementia prevalence from population-based surveys compared with dementia prevalence estimates based on meta-analyses. *BMC Neurol.* **10**, 62, (2010).
- [49] Devanand, D. P., Pradhaban, G., Liu, X., Khandji, A., De Santi, S., Segal, S., Rusinek, H., Pelton, G. H., Honig, L. S., Mayeux, R., Stern, Y., Tabert, M. H. and de Leon, M. J.: Hippocampal and entorhinal atrophy in mild cognitive impairment: prediction of Alzheimer disease. *Neurology.* **68**, 828-836, (2007).
- [50] Dik, M. G., Jonker, C., Bouter, L. M., Geerlings, M. I., van Kamp, G. J. and Deeg, D. J.: APOE-epsilon4 is associated with memory decline in cognitively impaired elderly. *Neurology.* **54**, 1492-1497, (2000).
- [51] Johansson, M. M., Marcusson, J. and Wressle, E.: Cognition, daily living, and health-related quality of life in 85-year-olds in Sweden. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn.* **19**, 421-432, (2012).
- [52] Krulewitsch, H., London, M. R., Skakel, V. J., Lundstedt, G. J., Thomason, H. and Brummel-Smith, K.: Assessment of pain in cognitively impaired older adults: a comparison of pain assessment tools and their use by nonprofessional caregivers. *J Am Geriatr Soc.* **48**, 1607-1611, (2000).
- [53] Shimizu, H., Ohwaki, A., Kurisu, Y., Takatsuka, N., Ido, M., Kawakami, N., Nagata, C. and Inaba, S.: Validity and reproducibility of a quantitative food frequency questionnaire for a cohort study in Japan. *Jpn J Clin Oncol.* **29**, 38-44, (1999).
- [54] Imai, T., Sakai, S., Mori, K., Ando, F., Niino, N. and Shimokata, H.: Nutritional assessments of 3-day dietary records in National Institute for Longevity Sciences--Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). *J Epidemiol.* **10**, S70-76, (2000).
- [55] Iwai, N., Yoshiike, N., Saitoh, S., Nose, T., Kushiro, T. and Tanaka, H.: Leisure-time physical activity and related lifestyle characteristics among middle-aged Japanese. Japan Lifestyle Monitoring Study Group. *J Epidemiol.* **10**, 226-233, (2000).
- [56] Lambert, J. D., Elias, R. J.: The antioxidant and pro-oxidant activities of green tea polyphenols: a role in cancer prevention. *Arch Biochem Biophys.* **501**, 65-72, (2010).
- [57] Biasibetti, R., Tramontina, A. C., Costa, A. P., Dutra, M. F., Quincozes-Santos, A., Nardin, P., Bernardi, C. L., Wartchow, K. M., Lunardi, P. S. and Goncalves, C. A.: Green tea (-)epigallocatechin-3-gallate reverses oxidative stress and reduces acetylcholinesterase activity in a streptozotocin-induced model of dementia. *Behav Brain Res.* **236**, 186-193, (2013).
- [58] Lee, Y. J., Choi, D. Y., Yun, Y. P., Han, S. B., Oh, K. W. and Hong, J. T.:

- Epigallocatechin-3-gallate prevents systemic inflammation-induced memory deficiency and amyloidogenesis via its anti-neuroinflammatory properties. *J Nutr Biochem.* **24**, 298-310, (2013).
- [59] Lin, C. L., Chen, T. F., Chiu, M. J., Way, T. D. and Lin, J. K.: Epigallocatechin gallate (EGCG) suppresses beta-amyloid-induced neurotoxicity through inhibiting c-Abl/FE65 nuclear translocation and GSK3 beta activation. *Neurobiol Aging.* **30**, 81-92, (2009).
- [60] Ullmann, U., Haller, J., Decourt, J. P., Girault, N., Girault, J., Richard-Caudron, A. S., Pineau, B. and Weber, P.: A single ascending dose study of epigallocatechin gallate in healthy volunteers. *J Int Med Res.* **31**, 88-101, (2003).
- [61] Nordestgaard, A. T. Nordestgaard, B. G.: Coffee intake, cardiovascular disease and all-cause mortality: observational and Mendelian randomization analyses in 95 000-223 000 individuals. *Int J Epidemiol.* **45**, 1938-1952, (2016).
- [62] Federation, International Diabetes. *IDF Diabetes Atlas (8th ed.)*. International Diabetes Federation, Brussels, Belgium (2017).
- [63] Kerti, L., Witte, A. V., Winkler, A., Grittner, U., Rujescu, D. and Floel, A.: Higher glucose levels associated with lower memory and reduced hippocampal microstructure. *Neurology.* **81**, 1746-1752, (2013).
- [64] Sanz, C. M., Ruidavets, J. B., Bongard, V., Marquie, J. C., Hanaire, H., Ferrieres, J. and Andrieu, S.: Relationship between markers of insulin resistance, markers of adiposity, HbA1c, and cognitive functions in a middle-aged population-based sample: the MONA LISA study. *Diabetes Care.* **36**, 1512-1521, (2013).
- [65] Ohara, T., Doi, Y., Ninomiya, T., Hirakawa, Y., Hata, J., Iwaki, T., Kanba, S. and Kiyohara, Y.: Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama study. *Neurology.* **77**, 1126-1134, (2011).
- [66] Zheng, F., Yan, L., Yang, Z., Zhong, B. and Xie, W.: HbA1c, diabetes and cognitive decline: the English Longitudinal Study of Ageing. *Diabetologia.* (2018).
- [67] Luchsinger, J. A., Cabral, R., Eimicke, J. P., Manly, J. J. and Teresi, J.: Glycemia, Diabetes Status, and Cognition in Hispanic Adults Aged 55-64 Years. *Psychosom Med.* **77**, 653-663, (2015).
- [68] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* **33 Suppl 1**, S62-69, (2010).
- [69] Nishiumi, S., Bessyo, H., Kubo, M., Aoki, Y., Tanaka, A., Yoshida, K. and Ashida, H.: Green and black tea suppress hyperglycemia and insulin resistance by retaining the expression of glucose transporter 4 in muscle of high-fat diet-fed C57BL/6J mice. *J Agric Food Chem.* **58**, 12916-12923, (2010).
- [70] Wu, L. Y., Juan, C. C., Hwang, L. S., Hsu, Y. P., Ho, P. H. and Ho, L. T.: Green tea supplementation ameliorates insulin resistance and increases glucose transporter IV

- content in a fructose-fed rat model. *Eur J Nutr.* **43**, 116-124, (2004).
- [71] The Committee of the Japan Diabetes Society on the Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus; Seino, Y., Nanjo, K., Tajima, N., Kadowaki, T., Kashiwagi, A., Araki, E., Ito, C., Inagaki, N., Iwamoto, Y., Kasuga, M., Hanafusa, T., Haneda, M. and Ueki, K.: Report of the committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *J Diabetes Investig.* **1**, 212-228, (2010).
- [72] 日本糖尿病学会. 糖尿病治療ガイド2018-2019. 株式会社文光堂. (2018).
- [73] Cabinet Office. Annual Report on the Aging Society: 2017 (Summary). https://www8.cao.go.jp/kourei/english/annualreport/2017/2017pdf_e.html [accessed January 5 2019]. (2017).
- [74] Luchsinger, J. A. Gustafson, D. R.: Adiposity and Alzheimer's disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* **12**, 15-21, (2009).
- [75] Angeloni, C., Zambonin, L. and Hrelia, S.: Role of methylglyoxal in Alzheimer's disease. *Biomed Res Int.* **2014**, 238485, (2014).
- [76] Baglietto-Vargas, D., Shi, J., Yaeger, D. M., Ager, R. and LaFerla, F. M.: Diabetes and Alzheimer's disease crosstalk. *Neurosci Biobehav Rev.* **64**, 272-287, (2016).
- [77] Deana, R., Turetta, L., Donella-Deana, A., Dona, M., Brunati, A. M., De Michiel, L. and Garbisa, S.: Green tea epigallocatechin-3-gallate inhibits platelet signalling pathways triggered by both proteolytic and non-proteolytic agonists. *Thromb Haemost.* **89**, 866-874, (2003).
- [78] Kobayashi, Y., Suzuki, M., Satsu, H., Arai, S., Hara, Y., Suzuki, K., Miyamoto, Y. and Shimizu, M.: Green tea polyphenols inhibit the sodium-dependent glucose transporter of intestinal epithelial cells by a competitive mechanism. *J Agric Food Chem.* **48**, 5618-5623, (2000).
- [79] Matsui, T., Tanaka, T., Tamura, S., Tushima, A., Tamaya, K., Miyata, Y., Tanaka, K. and Matsumoto, K.: alpha-Glucosidase inhibitory profile of catechins and theaflavins. *J Agric Food Chem.* **55**, 99-105, (2007).
- [80] Persson, I. A., Josefsson, M., Persson, K. and Andersson, R. G.: Tea flavanols inhibit angiotensin-converting enzyme activity and increase nitric oxide production in human endothelial cells. *J Pharm Pharmacol.* **58**, 1139-1144, (2006).
- [81] Sugiura, C., Nishimatsu, S., Moriyama, T., Ozasa, S., Kawada, T. and Sayama, K.: Catechins and Caffeine Inhibit Fat Accumulation in Mice through the Improvement of Hepatic Lipid Metabolism. *J Obes.* **2012**, 520510, (2012).

謝辞

本論文をまとめるにあたり、研究を進める上でご指導、ご鞭撻とご支援を賜りました先生方、皆様方に深甚なる感謝の意を表します。

静岡県立大学大学院 食品栄養科学部 栗木清典教授には、本研究の計画段階からデータ解析、研究発表、論文作成に至るまで、多大なるご指導とご鞭撻を賜りました。また、研究に対する考え方、取り組み方の哲学をご教示いただきました。深く感謝いたします。

国立長寿医療研究センター NILS-LSA 活用研究室 大塚 礼先生には、筆者を研究生として受け入れていただき、研究計画や解析手法、研究発表や論文作成など様々のご指導、ご助言を賜るとともに、研究遂行にご協力いただきました。深く感謝いたします。

名古屋学芸大学 健康・栄養研究所 下方浩史教授、愛知淑徳大学 健康医科学科 安藤富士子教授には、研究計画や研究結果、研究発表などにご指導を賜り、貴重なご意見をいただきました。心から感謝いたします。

国立長寿医療研究センター NILS-LSA 活用研究室 西田裕紀子先生、丹下智香子先生、富田真紀子先生、同志社女子大学 食物栄養学科 今井具子教授、愛知淑徳大学 健康医科学科 加藤友紀教授には、解析手法や研究発表などについて多くのご指導、ご助言、激励を賜りました。心から感謝いたします。

本論文を提出するにあたり、副査を引き受けて下さった静岡県立大学大学院 食品栄養科学部 新井英一教授、保坂利男教授、同大学院 薬学研究院 山田 浩教授には、部門セミナーや口述発表において貴重なご意見を賜りました。厚く御礼申し上げます。

国立長寿医療研究センター NILS-LSA 活用研究室 小笠原仁美さん、百瀬知奈さん、長森由紀子さんには、研究遂行にあたり、ご支援、激励を賜りました。厚く御礼申し上げます。

また、本研究で用いたデータは、下方浩史教授、安藤富士子教授らの研究プロジェクトである国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究に基づくものであり、データの使用に関して便宜を図っていただき、解析デザインなどについても多くのご指導をいただきました。研究の調査に携わってこられた大塚 礼先生、西田裕紀子先生、丹下智香子先生、富田真紀子先生、今井具子教授、加藤友紀教授をはじめ多くの先生方、調査にご協力いただいたスタッフの方々、参加者の方々に心より感謝申し上げます。

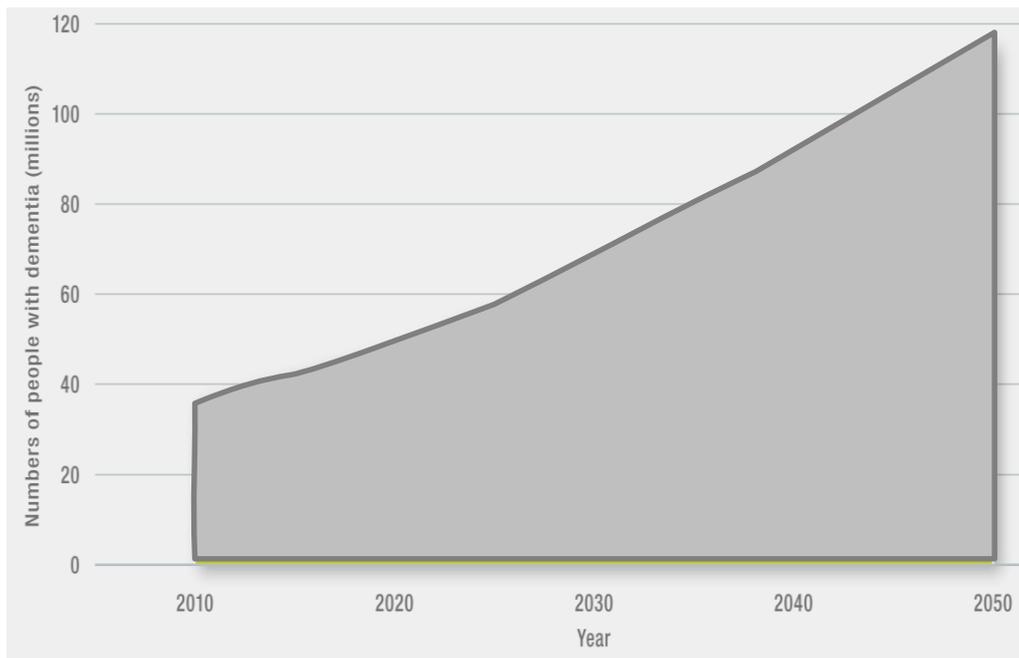


図 1. 国際的な認知症患者数の推定値とその増加予測値

資料 : World Health Organization and Alzheimer's Disease International. Dementia: a public health priority (Geneva, 2012)を基に作成

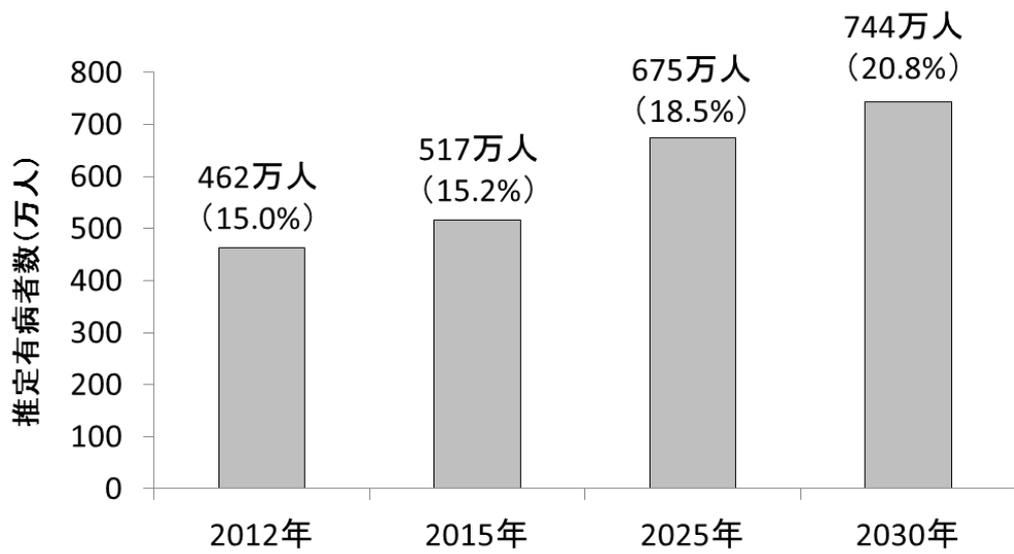


図2. わが国の認知症有病者数（高齢者人口に対する割合）の推計

資料：日本における認知症の高齢者人口の将来推計に関する研究（厚労科研費研究事業）を基に作成

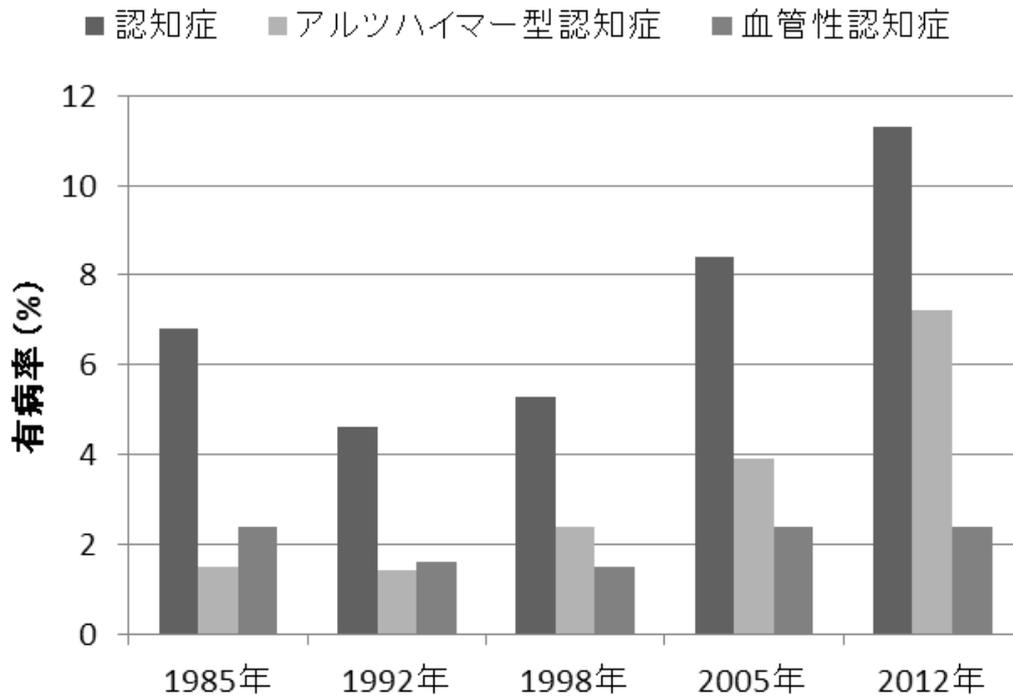


図3. 久山町研究における65歳以上の全ての原因の認知症、アルツハイマー型認知症、血管性認知症の年齢調整有病率の推移

出典：Neurology 2017; 88: 1925-1932.

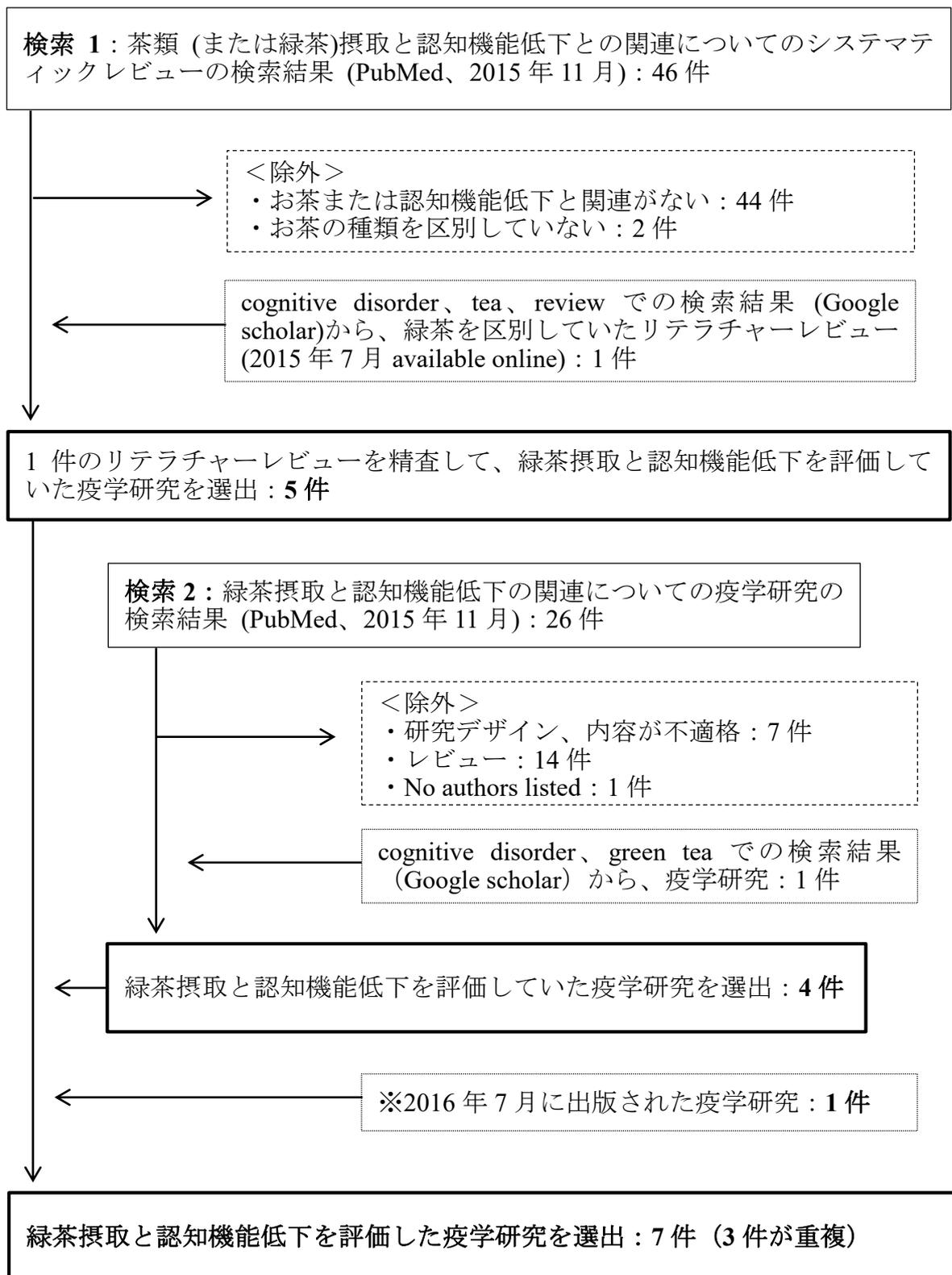


図 4. 緑茶摂取と認知機能低下に関する観察研究の文献選出のフローチャート

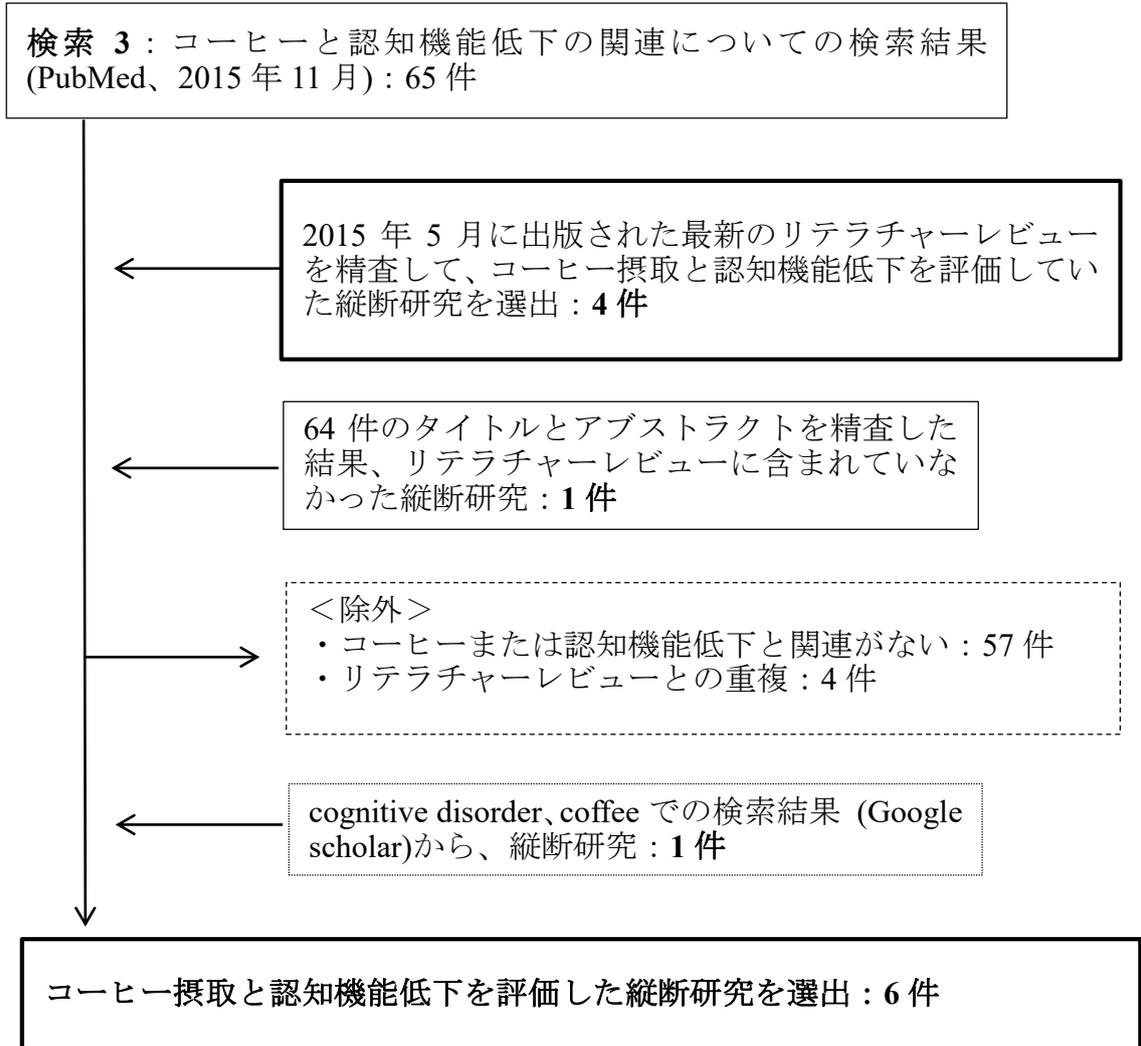


図 5. コーヒー摂取と認知機能障害に関する縦断研究の文献選出のフローチャート

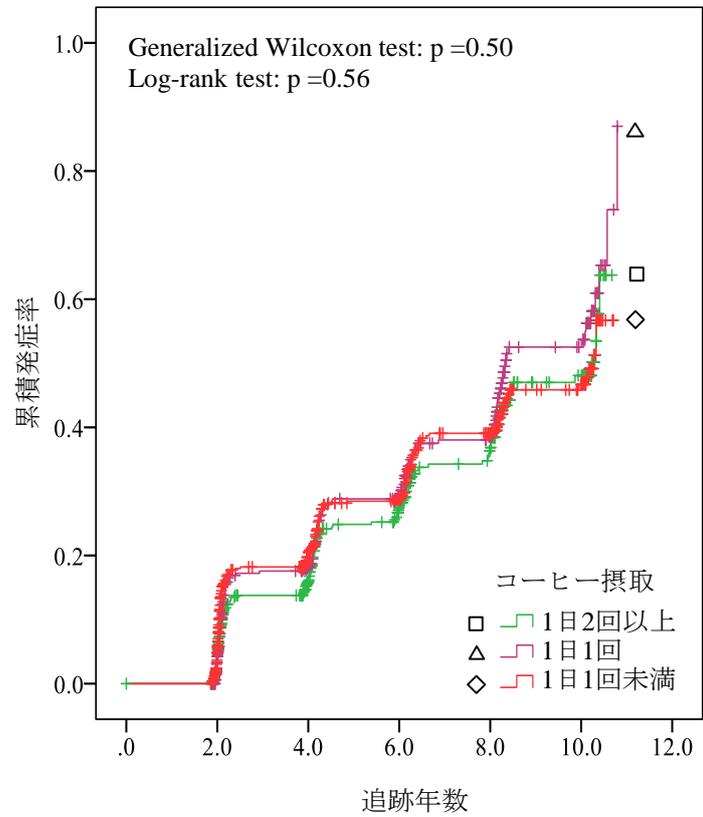
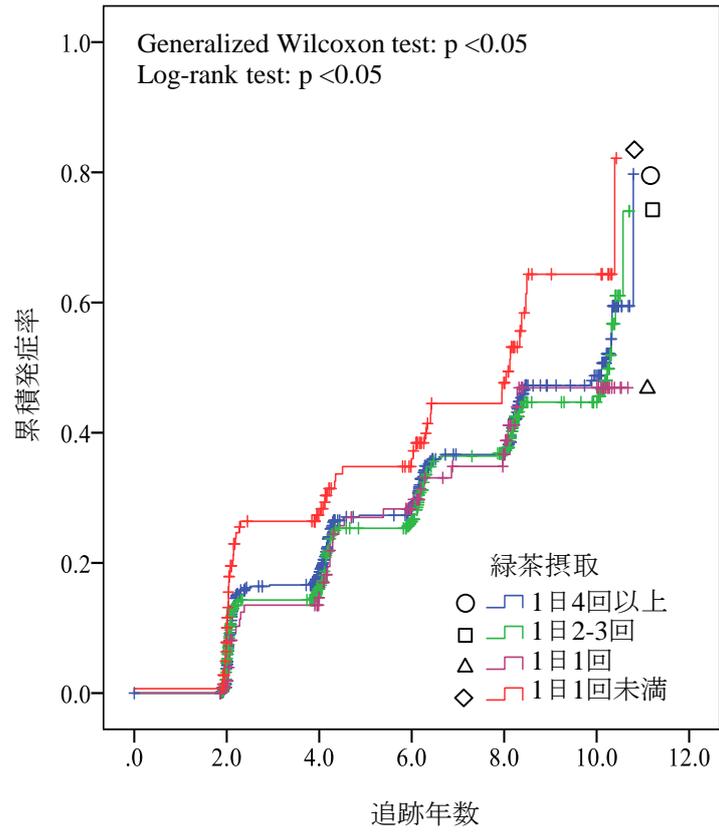


図 6. 緑茶摂取 (上)とコーヒー摂取 (下)による認知機能障害の発生に対する Kaplan-Meier plots

表1. 緑茶摂取と認知機能低下に関する疫学研究の既報論文の要約

著者	年	集団と追跡	認知機能の評価方法	結果
Cross-sectional study				
Kuriyama et al.	2006	1003 Japanese residents, aged ≥70 years.	MMSE score with cutoffs of <28, <26, and <24.	1 (reference for ≤3 cups/week) vs. 0.46 (95% CI: 0.30, 0.72) for ≥2 cups/day, P = 0.0006.
Ng et al.	2008	2501 community-living Chinese residents, aged ≥55 years.	MMSE score <24.	The consumption of green tea (with and without black or oolong tea) was observed to be significantly associated with cognitive impairment (OR: 0.42).
Shen et al.	2015	9,375 Chinese residents in Zhejiang Province, aged ≥60 years.	MMSE score <24 and Chinese Cut-off of MMSE.	Compared with non-consumption, black tea presented a positive correlation with cognitive function after controlling for potential confounders (OR = 0.52, 95% CI: 0.28, 0.95), while green tea showed no significant difference (OR = 1.04, 95% CI: 0.72, 1.51).
Prospective study				
Ng et al.	2008	1438 Chinese residents, aged ≥55, 1- to 2-year follow-up.	Drop in MMSE score of ≥ 1 point.	The consumption of green tea (with and without black or oolong tea) was observed to be not associated with cognitive decline.
Noguchi-Shinohara et al.	2014	723 Japanese residents, aged ≥60 years, 4.9-year follow-up.	MMSE score <24 Clinical Dementia Rating (CDR) score of 0.5 was used as the objective cognitive impairment value.	Incidence of overall cognitive decline (dementia or mild cognitive impairment): 0.32 (95% CI: 0.16-0.64) for everyday drinker; 0.47 (95% CI: 0.25-0.86) for 1-6 days/week drinker vs. 1 (reference, non-drinker).
Tomata Y et al.	2016	13,645 Japanese residents, aged ≥65 years, 5.7-year follow-up.	Incident dementia, defined as disabling dementia according to the criteria of the LTCI system used in Japan.	Multivariate HRs were 1.00 (reference) for <1 cup/d, 1.03 (95% CI: 0.83-1.27) for 1-2 cups/d, 0.90 (95% CI: 0.73-1.11) for 3-4 cups/d, and 0.74 (95% CI: 0.59-0.91) for at least 5 cups/d.

表2. コーヒー摂取と認知機能低下に関する疫学研究の既報論文の要約

著者	年	集団と追跡	認知機能の評価方法	結果
Van Gelder et al.	2007	676 men (Finnish, Dutch and Italian origin), 10-year follow-up.	10-year cognitive decline with MMSE.	Men who consumed coffee had a two times smaller 10-year cognitive decline than non-consumers. An inverse and J-shaped association was observed between the number of cups of coffee consumed and cognitive decline, with the least cognitive decline for three cups of coffee per day.
Ng et al.	2008	2501 community-living Chinese residents, aged ≥55 years, 1-2 year follow-up.	Cognitive decline was defined as a drop of 1 point in the MMSE total score.	No association between coffee intake and cognitive status was found.
Eskelinen et al.	2009	875 women (62%) and 534 men (38%) with 65-79 years, average follow-up of 21 years.	Cognitive status was assessed using a three-step protocol for the diagnosis of dementia (a screening, a clinical and a differential diagnostic phase).	The lowest risk (65% decreased) was found in people who drank 3-5 cups per day. Coffee drinking at midlife is associated with a decreased risk of dementia/AD later in life.
Laitala et al.	2009	2606 like-sexed male and female twin pairs, median follow-up of 28 years.	Cognitive status was defined by using a combination of a screen to identify potential dementia cases (TELE) and the TICS.	Coffee drinking did not affect the risk of mild cognitive impairment or dementia.
Arab et al.	2011	2,722 women and 2,077 men aged 65 and older, median 7.9 years of follow-up.	Cognitive function was measured using the modified MMSE or TICS and IQCODE.	A modestly reduced rates of cognitive decline for some, but not all, levels of coffee and tea consumption for women.
Noguchi-Shinohara et al.	2014	723 Japanese residents, aged ≥60 years, 4.9-year follow-up.	MMSE score <24 and CDR score of 0.5 was used as the objective cognitive impairment value.	No association was found between coffee consumption and the incidence of dementia or MCI.

表3. 地域住民1,305人(60歳以上)における緑茶摂取によるベースラインの特徴とエンドポイントパラメーター

	緑茶摂取				p for trend ^a
	1日1回未満	1日1回	1日2-3回	1日4回以上	
n, (%)	146 (11.2)	118 (9.0)	452 (34.6)	589 (45.1)	
ベースラインの特徴					
年齢(歳), mean (SD)	66.3 (6.1)	64.4 (5.1)	66.5 (6.0)	67.4 (6.4)	<0.01
男性, n (%)	74 (50.7)	71 (60.2)	215 (47.6)	260 (44.1)	<0.01
BMI (kg/m ²), mean(SD)	22.8 (2.8)	23.1 (2.7)	22.8 (2.9)	23 (2.8)	0.63
現在の喫煙者, n (%)	22 (15.1)	22 (18.6)	69 (15.3)	75 (12.7)	0.12
教育年数, mean (SD)	11.4 (2.8)	11.6 (2.5)	11.5 (2.8)	11.6 (2.6)	0.66
総身体活動量 (METs × 時/日), mean (SD)	31.9 (3.2)	32.3 (3.5)	31.9 (3.2)	32 (3.4)	0.95
MMSE得点, mean (SD)	28.5 (1.1)	28.5 (1.0)	28.6 (1.1)	28.5 (1.1)	0.67
食習慣					
コーヒー摂取頻度, n (%)					
1日1回未満	46 (31.5)	30 (25.4)	161 (35.6)	268 (45.5)	
1日1回	47 (32.2)	32 (27.1)	118 (26.1)	154 (26.2)	<0.001
1日2回以上	53 (36.3)	56 (47.5)	173 (38.3)	167 (28.4)	
総エネルギー (kcal/日), mean (SD)	2009 (520)	2132 (452)	2027 (391)	2023 (403)	0.60
アルコール (g/日), mean (SD)	10.1 (19.3)	15.7 (23.9)	8.9 (14.5)	7.5 (14.5)	<0.01
緑黄色野菜 (g/1000kcal/日), mean (SD)	60.3 (41.3)	53.2 (28.7)	61.9 (38.8)	68 (40.4)	<0.01
魚 (g/1000kcal/日), mean (SD)	50.2 (25.8)	48.2 (25.7)	49.7 (25.9)	50.8 (24.4)	0.66
糖尿病の既往歴あり, n (%)	20 (13.7)	9 (7.6)	38 (8.4)	50 (8.5)	0.28
高血圧の既往歴あり, n (%)	41 (28.1)	38 (32.2)	153 (33.9)	203 (34.5)	0.24
脂質異常症の既往歴あり, n (%)	31 (21.2)	20 (17.0)	108 (23.9)	157 (26.7)	<0.01
エンドポイントパラメーター					
追跡年数, mean (SD)	4.7 (2.8)	5.3 (2.9)	5.5 (2.9)	5.3 (2.9)	<0.05
調査参加回数, mean (SD)	3.2 (1.3)	3.5 (1.4)	3.6 (1.4)	3.5 (1.4)	<0.05
認知機能低下あり, n (%)	58 (39.7)	34 (28.8)	148 (32.7)	192 (32.6)	0.49

SD; standard deviation, BMI; body mass index, METs; metabolic equivalents, MMSE; Mini-Mental State Examination.

^a 線形トレンドは、連続変数には一般線形モデル、カテゴリ変数にはCochran-Mantel-Haenszel検定を用いて評価した。

表4. 地域住民1,305人(60歳以上)におけるコーヒー摂取によるベースラインの特徴とエンドポイントパラメーター

	コーヒー摂取			p for trend ^a
	1日1回未満	1日1回	1日2回以上	
n, (%)	505 (38.7)	351 (26.9)	449 (34.4)	
ベースラインの特徴				
年齢(歳), mean (SD)	68.3 (6.5)	66.9 (6.0)	64.8 (5.4)	<0.001
男性, n (%)	209 (41.4)	158 (45.0)	253 (56.4)	<0.001
BMI (kg/m ²), mean(SD)	22.9 (2.9)	23.1 (2.8)	22.8 (2.7)	0.46
現在の喫煙者, n (%)	32 (6.3)	49 (14.0)	107 (23.8)	<0.001
教育年数, mean (SD)	11.4 (2.8)	11.3 (2.6)	11.9 (2.6)	<0.01
総身体活動量 (METs × 時/日), mean (SD)	31.8 (3.1)	32.1 (3.6)	32.3 (3.3)	<0.05
MMSE得点, mean (SD)	28.6 (1.1)	28.5 (1.0)	28.6 (1.1)	0.59
食習慣				
緑茶摂取頻度, n (%)				
1日1回未満	46 (9.1)	47 (13.4)	53 (11.8)	
1日1回	30 (5.9)	32 (9.1)	56 (12.5)	
1日2-3回	161 (31.9)	118 (33.6)	173 (38.5)	<0.001
1日4回以上	268 (53.1)	154 (43.9)	167 (37.2)	
総エネルギー (kcal/日), mean (SD)	2009 (421)	2020 (388)	2069 (438)	<0.05
アルコール (g/日), mean (SD)	7.8 (15.3)	9.1 (17.6)	10.3 (16.2)	<0.05
緑黄色野菜 (g/1000kcal/日), mean (SD)	67.6 (42.3)	64.7 (40.0)	58.6 (34.4)	<0.001
魚 (g/1000kcal/日), mean (SD)	51.4 (25.2)	49.7 (24.5)	49 (25.7)	0.15
糖尿病の既往歴あり, n (%)	47 (9.3)	33 (9.4)	37 (8.2)	0.81
高血圧の既往歴あり, n (%)	184 (36.4)	118 (33.6)	133 (29.6)	<0.01
脂質異常症の既往歴あり, n (%)	127 (25.2)	92 (26.2)	97 (21.6)	0.39
エンドポイントパラメーター				
追跡年数, mean (SD)	5.3 (2.9)	5.3 (2.9)	5.2 (2.8)	0.57
調査参加回数, mean (SD)	3.5 (1.4)	3.5 (1.4)	3.5 (1.4)	0.72
認知機能低下あり, n (%)	169 (33.5)	128 (36.5)	135 (30.1)	<0.01

SD; standard deviation, BMI; body mass index, METs; metabolic equivalents, MMSE; Mini-Mental State Examination.

^a 線形トレンドは、連続変数には一般線形モデル、カテゴリ変数にはCochran-Mantel-Haenszel検定を用いて評価した。

表5. 地域住民1,305人(60歳以上)における認知機能低下に対する緑茶、コーヒー摂取による多変量調整ハザード比

		緑茶摂取				p for trend
		1日1回未満	1日1回	1日2-3回	1日4回以上	
HR (95% CI) ^a	Model 1 ^b	ref	0.70 (0.45-1.07)	0.65 (0.48-0.88)	0.65 (0.49-0.89)	<0.01
HR (95% CI)	Model 2 ^c	ref	0.70 (0.45-1.06)	0.71 (0.52-0.97)	0.72 (0.54-0.98)	<0.05

		コーヒー摂取			p for trend
		1日1回未満	1日1回	1日2回以上	
HR (95% CI) ^a	Model 1 ^b	ref	1.17 (0.93-1.48)	1.15 (0.91-1.46)	0.23
HR (95% CI)	Model 2 ^c	ref	1.03 (0.81-1.30)	1.07 (0.83-1.36)	0.61

HR; hazard ratio, CI; confidence interval

^a COX比例ハザードモデルで算出した。

^b Model 1: ベースラインの年齢、性別を調整した。

^c Model 2: ベースラインの年齢、性別、BMI、喫煙の有無、総身体活動量、教育年数、既往歴の有無(糖尿病、高血圧、脂質異常症)、食事摂取量(総エネルギー、アルコール、緑黄色野菜、魚類)、緑茶またはコーヒーの摂取頻度(独立変数ではない場合)、MMSE得点を調整した。

表6. 地域住民1,304人 (60歳以上)におけるHbA1cのカットオフ値6.0%の高低グループによるベースラインの特徴とエンドポイントパラメーター

	HbA1c<6.0% (n=979)	HbA1c≥6.0% (n=325)	p value ^a
ベースラインの特徴			
年齢 (歳), mean (SD)	66.8 (6.2)	66.6 (6.1)	0.70
男性, n (%)	450 (46.0)	169 (52.0)	0.06
BMI (kg/m ²), mean(SD)	22.7 (2.7)	23.6 (2.9)	<0.001
HbA1c (%), mean (SD)	5.5 (0.3)	6.7 (1.1)	<0.001
現在の喫煙者, n (%)	136 (13.9)	52 (16.0)	0.35
教育年数, mean (SD)	11.6 (2.7)	11.5 (2.7)	0.61
総身体活動量 (METs × 時/日), mean (SD)	32.0 (3.3)	32.1 (3.4)	0.53
MMSE得点, mean (SD)	28.6 (1.1)	28.5 (1.1)	0.44
食習慣			
緑茶摂取頻度, n (%)			
1日1回未満	103 (10.5)	43 (13.2)	
1日1回	85 (8.7)	33 (10.2)	0.16
1日2-3回	353 (36.1)	97 (29.9)	
1日4回以上	438 (44.7)	152 (46.8)	
総エネルギー (kcal/日), mean (SD)	2039 (426)	2013 (400)	0.33
アルコール (g/日), mean (SD)	9.0 (16.5)	9.0 (15.6)	0.95
緑黄色野菜 (g/1000kcal/日), mean (SD)	63.2 (39.2)	64.8 (38.6)	0.53
魚 (g/1000kcal/日), mean (SD)	50.2 (25.5)	50.0 (24.2)	0.94
糖尿病の既往歴あり, n (%)	9 (0.9)	108 (33.2)	<0.001
高血圧の既往歴あり, n (%)	309 (31.6)	127 (39.1)	<0.05
脂質異常症の既往歴あり, n (%)	233 (23.8)	84 (25.9)	0.46
エンドポイントパラメーター			
追跡年数, mean (SD)	5.4 (2.9)	5.1 (2.8)	0.10
認知機能低下あり, n (%)	314 (32.1)	117 (36.0)	0.19

SD; standard deviation, BMI; body mass index, METs; metabolic equivalents, MMSE; Mini-Mental State Examination, HbA1c; glycosylated hemoglobin A1c (NGSP).

^a HbA1cグループ間の差の検定には、連続変数にはt検定、カテゴリ変数には χ^2 検定を用いた。

表7. 地域住民1,304人(60歳以上)におけるHbA1c値6.0%未満と6.0%以上のグループでの緑茶摂取によるベースラインの特徴とエンドポイントパラメーター

	緑茶摂取				p for trend ^a
	1日1回未満	1日1回	1日2-3回	1日4回以上	
HbA1c 6.0%未満グループ, n (%)	103 (10.5)	85 (8.7)	353 (36.1)	438 (44.7)	
ベースラインの特徴					
年齢(歳), mean (SD)	66.5 (6.1)	64.1 (4.7)	66.6 (6.0)	67.4 (6.5)	<0.05
男性, n (%)	47 (45.6)	48 (56.5)	162 (45.9)	193 (44.1)	0.21
BMI (kg/m ²), mean(SD)	22.6 (2.9)	22.6 (2.3)	22.6 (2.9)	22.8 (2.7)	0.65
HbA1c (%), mean (SD)	5.5 (0.28)	5.5 (0.26)	5.5 (0.25)	5.5 (0.24)	<0.05
現在の喫煙者, n (%)	16 (15.5)	16 (18.8)	53 (15.0)	51 (11.6)	0.06
教育年数, mean (SD)	11.3 (2.8)	11.7 (2.4)	11.6 (2.7)	11.6 (2.7)	0.50
総身体活動量 (METs × 時/日), mean (SD)	31.8 (2.5)	32.6 (3.8)	31.9 (3.2)	31.9 (3.4)	0.98
MMSE得点, mean (SD)	28.5 (1.1)	28.5 (1.0)	28.7 (1.1)	28.5 (1.1)	0.32
食事摂取					
総エネルギー (kcal/日), mean (SD)	2008 (552)	2191 (456)	2025 (381)	2028 (416)	0.47
アルコール (g/日), mean (SD)	9.7 (18.3)	16.3 (25.1)	8.8 (14.2)	7.6 (15.3)	<0.05
緑黄色野菜 (g/1000kcal/日), mean (SD)	64.7 (45.2)	51.7 (26.6)	61.3 (38.8)	66.7 (39.8)	0.26
魚 (g/1000kcal/日), mean (SD)	50.0 (26.3)	46.6 (25.8)	50.2 (26.6)	50.9 (24.4)	0.48
糖尿病の既往歴あり, n (%)	1 (1.0)	0 (0.0)	4 (1.1)	4 (0.9)	0.85
高血圧の既往歴あり, n (%)	22 (21.4)	28 (32.9)	114 (32.3)	145 (33.1)	0.14
脂質異常症の既往歴あり, n (%)	22 (21.4)	12 (14.1)	80 (22.7)	119 (27.2)	<0.05
エンドポイントパラメーター					
追跡年数, mean (SD)	4.9 (2.9)	5.4 (2.9)	5.7 (3.0)	5.2 (2.9)	0.27
認知機能低下あり, n (%)	39 (37.9)	25 (29.4)	109 (30.9)	141 (32.2)	0.76

(つづく)

(つづき)

	緑茶摂取				p for trend ^a
	1日1回未満	1日1回	1日2-3回	1日4回以上	
HbA1c 6.0%以上グループ, n (%)	43 (13.2)	33 (10.2)	97 (29.8)	152 (46.8)	
ベースラインの特徴					
年齢 (歳), mean (SD)	65.9 (6.0)	65.1 (6.1)	66.2 (6.1)	67.4 (6.1)	0.10
男性, n (%)	27 (62.8)	23 (69.7)	52 (53.6)	67 (44.1)	<0.001
BMI (kg/m ²), mean(SD)	23.1 (2.7)	24.5 (3.1)	23.4 (2.9)	23.7 (3.0)	0.62
HbA1c (%), mean (SD)	6.7 (1.07)	6.8 (1.15)	6.5 (0.57)	6.8 (1.16)	0.92
現在の喫煙者, n (%)	6 (14.0)	6 (18.2)	16 (16.5)	24 (15.8)	0.99
教育年数, mean (SD)	11.6 (2.8)	11.4 (2.6)	11.5 (3.0)	11.4 (2.5)	0.81
総身体活動量 (METs × 時/日), mean (SD)	32.4 (4.5)	31.5 (2.3)	31.9 (2.9)	32.3 (3.4)	0.98
MMSE得点, mean (SD)	28.6 (1.2)	28.6 (0.9)	28.6 (1.1)	28.4 (1.1)	0.42
食習慣					
総エネルギー (kcal/日), mean (SD)	2022 (452)	1981 (411)	2032 (431)	2005 (364)	0.99
アルコール (g/日), mean (SD)	10.7 (20.9)	14.2 (21.1)	9.4 (15.7)	7.1 (11.8)	0.07
緑黄色野菜 (g/1000kcal/日), mean (SD)	49.9 (27.8)	57 (33.7)	64.1 (39.4)	71.2 (40.5)	<0.001
魚 (g/1000kcal/日), mean (SD)	50.3 (24.5)	52.2 (25.5)	47.9 (23.6)	50.8 (24.4)	0.84
糖尿病の既往歴あり, n (%)	19 (44.2)	9 (27.3)	34 (35.1)	46 (30.3)	0.22
高血圧の既往歴あり, n (%)	19 (44.2)	10 (30.3)	39 (40.2)	59 (38.8)	0.91
脂質異常症の既往歴あり, n (%)	9 (20.9)	8 (24.2)	27 (27.8)	40 (26.3)	0.62
エンドポイントパラメーター					
追跡年数, mean (SD)	4 (2.3)	4.9 (3.0)	5.1 (2.7)	5.4 (2.9)	<0.01
認知機能低下あり, n (%)	19 (44.2)	9 (27.3)	37 (38.1)	52 (34.2)	0.50

SD; standard deviation, BMI; body mass index, METs; metabolic equivalents, MMSE; Mini-Mental State Examination, HbA1c; glycosylated hemoglobin A1c (NGSP).

^a 緑茶摂取による線形トレンドは、連続変数には一般線形モデル、カテゴリ変数にはCochran-Mantel-Haenszel検定を用いて評価した。

表8. 地域住民1,304人(60歳以上)におけるHbA1cの各カットオフ値の高低グループによる認知機能低下の多変量調整ハザード比^a

	低グループ		高グループ	
HbA1cカットオフ値5.6%	n=514		n=790	
認知機能低下あり, n (%)	169	(32.9)	262	(33.2)
HR (95% CI) Model 1 ^b	1.00	(reference)	1.24	(1.02-1.50)
HR (95% CI) Model 2 ^c	1.00	(reference)	1.29	(1.06-1.58)
HbA1cカットオフ値6.0%	n=979		n=325	
認知機能低下あり, n (%)	314	(32.1)	117	(36.0)
HR (95% CI) Model 1 ^b	1.00	(reference)	1.16	(0.94-1.43)
HR (95% CI) Model 2 ^c	1.00	(reference)	1.14	(0.91-1.41)
HbA1cカットオフ値6.5%	n=1,171		n=133	
認知機能低下あり, n (%)	379	(32.4)	52	(39.1)
HR (95% CI) Model 1 ^b	1.00	(reference)	1.23	(0.91-1.63)
HR (95% CI) Model 2 ^c	1.00	(reference)	1.26	(0.93-1.68)

HR; hazard ratio, CI; confidence interval

^a COX比例ハザードモデルで算出した。

^b Model 1: ベースラインの年齢、性別を調整した。

^c Model 2: ベースラインの年齢、性別、BMI、喫煙の有無、総身体活動量、教育年数、既往歴の有無(糖尿病、高血圧、脂質異常症)、食事摂取量(総エネルギー、アルコール、緑黄色野菜、魚類)、緑茶摂取頻度、MMSE得点を調整した。

表9. 地域住民1,304人 (60歳以上)におけるHbA1cの各カットオフ値での認知機能低下に対する多変量Cox比例ハザードモデルのType 3検定

	Model 1 ^a		Model 2 ^b	
	Wald χ^2	p value ^c	Wald χ^2	p value ^c
HbA1cカットオフ値5.6%				
緑茶摂取 ^d × HbA1cレベル	0.049	0.82	0.355	0.55
緑茶摂取 ^d	5.468	0.02	2.625	0.11
HbA1cレベル	0.798	0.37	1.803	0.18
HbA1cカットオフ値6.0%				
緑茶摂取 ^d × HbA1cレベル	2.451	0.12	6.237	0.01
緑茶摂取 ^d	3.890	<0.017	7.593	<0.017
HbA1cレベル	8.259	0.05	7.733	<0.017
HbA1cカットオフ値6.5%				
緑茶摂取 ^d × HbA1cレベル	0.001	0.99	0.655	0.42
緑茶摂取 ^d	2.351	0.13	3.042	0.08
HbA1cレベル	0.172	0.68	1.609	0.20

BMI; body mass index, MMSE; Mini-Mental State Examination, HbA1c; glycosylated hemoglobin A1c (NGSP).

^a Model 1: ベースラインの年齢、性別を調整した。

^b Model 2: ベースラインの年齢、性別、BMI、喫煙の有無、総身体活動量、教育年数、既往歴の有無 (糖尿病、高血圧、脂質異常症)、食事摂取量 (総エネルギー、アルコール、緑黄色野菜、魚類)、緑茶摂取頻度、MMSE得点を調整した。

^c 有意水準: $p < 0.017$ (Bonferroni correction: $\alpha = 0.05/3$)。

^d 1日1回未満、1日1回、1日2-3回、1日4回以上。

表10. 地域在住高齢者1,304 (60歳以上)におけるHbA1cの各カットオフ値の高低グループでの緑茶摂取による認知機能低下の多変量調整ハザード比^a

	緑茶摂取				p for trend
	1日1回未満	1日1回	1日2-3回	1日4回以上	
HbA1c 5.6%未満					
HRs (95% CIs) Model 1 ^b	ref	1.05 (0.54-2.01)	0.68 (0.43-1.14)	0.74 (0.47-1.23)	0.09
HRs (95% CIs) Model 2 ^c	ref	1.07 (0.54-2.08)	0.77 (0.47-1.29)	0.86 (0.53-1.43)	0.32
HbA1c 5.6%以上					
HRs (95% CIs) Model 1 ^b	ref	0.52 (0.29-0.90)	0.62 (0.42-0.93)	0.60 (0.42-0.88)	<0.05
HRs (95% CIs) Model 2 ^c	ref	0.44 (0.24-0.78)	0.62 (0.42-0.94)	0.59 (0.41-0.88)	0.06
HbA1c 6.0%未満					
HRs (95% CIs) Model 1 ^b	ref	0.86 (0.51-1.41)	0.68 (0.48-1.00)	0.76 (0.54-1.10)	0.08
HRs (95% CIs) Model 2 ^c	ref	0.86 (0.56-1.19)	0.81 (0.56-1.18)	0.90 (0.63-1.30)	0.52
HbA1c 6.0%以上					
HRs (95% CIs) Model 1 ^b	ref	0.42 (0.18-0.91)	0.55 (0.32-0.99)	0.44 (0.26-0.78)	<0.05
HRs (95% CIs) Model 2 ^c	ref	0.29 (0.12-0.66)	0.42 (0.24-0.78)	0.34 (0.19-0.61)	<0.01
HbA1c 6.5%未満					
HRs (95% CIs) Model 1 ^b	ref	0.81 (0.51-1.25)	0.65 (0.47-0.91)	0.68 (0.50-0.94)	<0.01
HRs (95% CIs) Model 2 ^c	ref	0.83 (0.53-1.30)	0.73 (0.53-1.03)	0.77 (0.56-1.08)	0.09
HbA1c 6.5%以上					
HRs (95% CIs) Model 1 ^b	ref	0.13 (0.01-0.69)	0.56 (0.25-1.30)	0.53 (0.25-1.22)	0.77
HRs (95% CIs) Model 2 ^c	ref	0.04 (0.01-0.30)	0.51 (0.21-1.28)	0.37 (0.15-0.97)	0.77

HR; hazard ratio , CI; confidence interval

^a COX比例ハザードモデルで算出した。

^b Model 1: ベースラインの年齢、性別を調整した。

^c Model 2: ベースラインの年齢、性別、BMI、喫煙の有無、総身体活動量、教育年数、既往歴の有無 (糖尿病、高血圧、脂質異常症)、食事摂取量 (総エネルギー、アルコール、緑黄色野菜、魚類)、MMSE得点を調整した。

論文目録

1. Shirai, Y., Kuriki, K., Otsuka, R., Kato, Y., Nishita, Y., Tange, C., Tomida, M., Imai, T., Ando, F. and Shimokata, H.: Green tea and coffee intake and risk of cognitive decline in older adults: the National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging. *Public Health Nutr.* **23**, 1-9 (2019).
2. Shirai, Y., Kuriki, K., Otsuka, R., Kato, Y., Nishita, Y., Tange, C., Tomida, M., Imai, T., Ando, F. and Shimokata, H.: Association between green tea intake and risk of cognitive decline, considering glycated hemoglobin level, in older Japanese adults: the NILS-LSA study. *Nagoya J Med Sci.* **81**, 655-666 (2019).