

## 成人における肥満と認知機能との関連について：カナダおよびポーランドのコホートを対象とした横断研究から



肥満と認知機能との関連について、これまで疫学研究で腹囲（waist circumference）やウエスト・ヒップ比（waist-to-hip ratio）などの代替指標を用いて調査されてきたものの、全身および中心性の体脂肪蓄積（adiposity）と認知機能との関連は不明であることから、カナダのマックマスター大学（McMaster University）などの研究者からなるグループは、心血管疾患のない成人を対象として脂肪組織の量および分布と認知機能スコアとの間の関連について検討した結果を最近の JAMA Network Open 誌に発表しました [1]。

研究グループは、カナダ出身の成人が登録されていた Canadian Alliance for Healthy Hearts and Healthy Minds (CAHHM) [2,3]、カナダ出身の成人およびポーランド出身の成人が登録されていた Prospective Urban Rural Epidemiological-MIND (PURE-MIND) [4,5] の二つのコホート研究のデータについて横断研究を計画しました。

CAHHM の参加者は 2014 年 1 月 1 日から 2018 年 12 月 31 日までに募集された 30 歳から 69 歳までの成人、PURE-MIND の参加者は 2010 年 1 月 1 日から 2018 年 12 月 31 日までに募集された 40 歳から 75 歳までの成人で、臨床的な心血管疾患（脳卒中、冠動脈疾患、心不全および他の心疾患）を認めない合計 9,189 人が対象となりました（平均年齢 57.8 歳；女性の割合 56.4%；東・東南アジア系 1,013 人；南アジア系 295 人；ヨーロッパ系 7,702 人；その他 179 人）。そのうち、9,166 人が生体インピーダンス法による体脂肪率測定を受け、6,773 人が磁気共鳴画像診断による脳血管障害（無症候性脳梗塞もしくは高度な白質高信号域として定義）および内臓脂肪組織体積の測定を受けていました。データ解析は、2021 年 5 月 3 日から 11 月 24 日まで実施しました。

脂肪組織の量および分布と認知スコアの低下に関連する因子を検討するために、対象となった参加者を男女に分けて、体脂肪および内臓脂肪について低い順位にそれぞれ四等分し、モデル化しました（最低四部位／第 1 四分位から最高四分位／第 4 四分位まで）。認知評価については数符号置換検査（Digital Symbol Substitution Test : DSST） [6] およびモントリオール認知機能評価（Montreal Cognitive Assessment : MoCA） [7] を、また、心血管リスクについては INTERHEART リスクスコア（InterHeart Risk Score : IHRS） [8] を用いて測定しました。

DSST のスコアの範囲は 0 から 133 までで、スコアが低いほど認知機能が低いことを示す一方、MoCA のスコアの範囲は 0 から 30 までで、スコアが 26 以上で認知機能が正常であることを示します。また、心血管リスクにかかわる IHRS の範囲は 0 から 48 までで、0 から 9 までを低リスク、10 から 16 までを中リスク、17 以上を高リスクとしています。

得られた結果から、主に以下のようなことが明らかとなりました。

- 内蔵脂肪組織は、体脂肪率で測定した体脂肪蓄積（body adiposity）と高い相関がありました
- 心血管リスクは、体脂肪率の上昇とともに増加し、第 4 四分位の IHRS が 13.8（95% CI：13.5～14.0；P for trend < 0.001）、また、内蔵脂肪組織の増加とともに増加し、第 4 四分位の IHRS が 13.3（95% CI：13.0～13.5；P for trend < 0.001）でした
- 脳血管障害は、体脂肪率の上昇とともに増加し、第 4 四分位値が 8.6%（95% CI：7.5%～9.8%；P for trend = 0.007）、また、内蔵脂肪組織については、第 4 四分位値が 7.2%（95% CI：6.0～8.4；P for trend = 0.05）でした
- 認知スコアは、体脂肪率の上昇とともに低下し、第 4 四分位値が 70.9（95% CI：70.4～71.5；P for trend < 0.001）、また内蔵脂肪組織については、第 4 四分位値が 72.8（95% CI，72.1-73.4；P for trend < 0.001）でした
- 心血管リスクと脳血管障害について調整した後、体脂肪率および内蔵脂肪組織において標準偏差が一つ分（それぞれ 9.2%、36 mL）増加するに伴い、認知機能の 1.0 年分の老化に相当する 0.8 ポイントの DSST スコア低下が認められました
- 最低四分位と最高四分位で比べた体脂肪率と内蔵脂肪組織では共に、認知機能の 2.8 年分の老化に相当する 2.0 ポイントの DSST スコア低下が認められました
- 体脂肪率もしくは内蔵脂肪組織の高値は MoCA と関連を示しませんでした

この横断的研究により、過剰な脂肪蓄積（excess adiposity）は、心血管リスク因子、教育レベル、および MRI で検出された脳血管障害から独立した、認知スコア低下のリスク因子であることが明らかとなりました。体脂肪蓄積を予防または低減する戦略により、成人の認知機能を維持できる可能性がありますと論文の著者は結論づけています。

## 要点

**疑問** 脂肪組織の量や分布は、心血管リスク因子との関連とは別に、認知スコアとどの程度関連しているのだろうか？

**知見** Canadian Alliance for Healthy Hearts and Minds (CAHHM) および Prospective Urban Rural Epidemiological-Mind (PURE-MIND) のコホート研究に参加していた 30 歳から 75 歳までの心血管疾患のない成人 9,189 人の横断的分析において、体脂肪率および内蔵脂肪組織が高値であるほど、より多い心血管リスク因子と血管性脳損傷、およびより低い認知スコアと関連していることが明らかとなった。

**意義** 本研究の結果は、心血管リスク因子と血管脳損傷を調整した後、全身・内蔵脂肪組織が認知スコアの低下と関連のあることを示唆している。

## 抄 録

**重要性** 過剰な脂肪組織は、血管性脳損傷や認知機能障害と関連している可能性のある他の心血管系のリスクファクターを増加させる。しかしながら、心血管系のリスクファクターとの関連とは無関係に、脂肪組織の量と分布がどの程度低い認知スコアと関連している可能性があるかについては、よく特徴づけられていない。

**目的** 血管脳損傷および認知スコアに対する脂肪率の関連性を調査すること。

**デザイン、設定、参加者** この横断的分析には、Canadian Alliance for Healthy Hearts and Minds (CAHHM) および Prospective Urban Rural Epidemiological-Mind (PURE-MIND) のコホート研究における合計 9,189 人の参加者が含まれた。これらの成人のうち、9,166 人が体脂肪 (BF) 率を測定するために生体インピーダンス法による評価を受け、6,773 人が血管脳損傷および内臓脂肪組織 (VAT) 体積の測定のために磁気共鳴画像診断を受けた。CAHHM の参加者は 2014 年 1 月 1 日から 2018 年 12 月 31 日まで、PURE-MIND の参加者は 2010 年 1 月 1 日から 2018 年 12 月 31 日まで募集された。CAHHM と PURE-MIND はともに、多施設、人口ベースのコホートで構成されている。CAHHM の参加者はカナダの出身であり、PURE-MIND の参加者はカナダもしくはポーランドの出身である。データ解析は 2021 年 5 月 3 日から同年 11 月 24 日まで実施された。

**曝露** BF と VAT の割合は、性特異的四分位でモデル化した。血管脳損傷は、高度の白質高信号域または無症候性脳梗塞として定義した。認知スコアの低下と関連する因子を検討するために多変量混合モデルを用いた。

**主要評価項目** 認知機能は、数字符号置換検査 (DSST ; スコアの範囲 0~133 ; スコアが低いほど認知機能が低いことを示す) およびモントリオール認知評価 (MoCA ; スコアの範囲 0~30 ; 26 以上のスコアが正常な認知機能を示す) を用いて評価した。認知機能の低下は、DSST スコアが平均値より 1 SD 未満と定義された。心血管リスクは INTERHEART リスクスコア (IHRS ; スコアの範囲 0~48 ; 低リスク 0~9 ; 中リスク 10~16 ; 高リスク 17 以上) を用いて評価した。

**結果** 合計 9,189 人の成人 [平均 (SD) 年齢 : 57.8 (8.8) 歳 ; 女性 5,179 人 (56.4%) ; 東・東南アジア系 1,013 人 (11.0%) ; 南アジア系 295 人 (3.2%) ; ヨーロッパ系 7,702 人 (83.8%) ; その他 (黒人、先住民、混合、民族不明など) 179 人 (1.9%) ] が研究に参加した。内臓脂肪組織は、BF 率で測定した体脂肪蓄積 (body adiposity) と高い相関を示した (女性  $r=0.76$  ; 男性 :  $r=0.70$ ) 。心血管リスク因子は BF 率の上昇とともに増加し、第 4 四分位 IHRS は 13.8 (95% CI : 13.5~14.0 ; P for trend < 0.001) 、また、VAT で第 4 四分位 IHRS は 13.3 (95% CI : 13.0~13.5 ; P for trend < 0.001) であった。血管脳損傷は、BF 率上昇とともに増加し、第 4 四分位値は 8.6% (95% CI : 7.5~9.8% ; P for trend = 0.007) 、また、VAT 増加とともに増加し、第 4 四分位値は 7.2% (95% CI : 6.0~8.4 ; P for trend = 0.05) であった。認知スコアは、BF 率上昇とともに減少し、第 4 四分位値は 70.9 (95% CI : 70.4~71.5 ; P for trend < 0.001) 、VAT については第 4 四分位値が 72.8 (95% CI : 72.1~73.4 ; P for trend < 0.001) であった。心血管リスク因子と血管脳損傷を調整すると、BF 率 (9.2%) または VAT (36 mL) が 1 SD 増加するごとに、DSST スコアは BF 率で 0.8 ポイント (95% CI : 0.4~1.1 ; P < 0.001) 、VAT でも 0.8 ポイント (95% CI : 0.4~1.2 ; P < 0.001) 低下した。BF 率が高い場合の DSST スコア低下の集団帰属リスクは 20.5% (95% CI : 7.0%~33.2%) 、VAT の場合では 19.6% (95% CI : 2.0%~36.0%) であった。BF 率と VAT の高値は、モントリオール認知評価スコアと関連を示さなかった。

**結論および関連性** 今回の横断研究では、心血管リスク因子、教育レベルおよび血管脳損傷について調整した後、全身・内臓脂肪率は認知スコアの低下と関連を示した。これらの結果は、体脂肪蓄積を予防または低減する戦略に認知機能を維持する可能性があることを示唆している。

## 出典

Anand SS, Friedrich MG, Lee DS, et al. Evaluation of Adiposity and Cognitive Function in Adults. *JAMA Netw Open*. 2022;5(2):e2146324. Published 2022 Feb 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.46324

## 参考 URLs

1. <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2788555> [2022 年 11 月 7 日最終閲覧]
2. <https://www.phri.ca/research/cahbm/> [2022 年 11 月 2 日最終閲覧]
3. <https://cahbm.mcmaster.ca/> [2022 年 11 月 2 日最終閲覧]
4. <https://www.phri.ca/research/pure/> [2022 年 11 月 2 日最終閲覧]
5. <https://www2.phri.ca/pure/> [2022 年 11 月 2 日最終閲覧]
6. [https://journals.lww.com/psychopharmacology/Fulltext/2018/10000/Digit\\_Symbol\\_Substitution\\_Test\\_\\_The\\_Case\\_for.19.aspx](https://journals.lww.com/psychopharmacology/Fulltext/2018/10000/Digit_Symbol_Substitution_Test__The_Case_for.19.aspx) [2022 年 11 月 4 日最終閲覧]
7. <https://www.mocatest.org/> [2022 年 11 月 4 日最終閲覧]
8. <https://rome.phri.ca/interheartriskscore> [2022 年 11 月 4 日最終閲覧]

## 免責事項

ここに記載した情報はできるだけ正確であるよう務めておりますが、内容について一切の責任を負うものではありません。確認および解釈のために、原文を参照されることをおすすめいたします。

2022 年 11 月 7 日 作成