

2021年7月27日

報道関係者各位

国立大学法人筑波大学

悪玉（LDL）コレステロール高値は認知症のリスク ～日英の医師らが英医療ビッグデータ解析で明らかに～

高齢化が進む日本や英国などの先進国では、認知症が社会・医療に与える負担が増加しています。治療法の開発は難航しており、新規治療薬が登場したとしても、高額な医療費が社会問題となり得ます。

一方、認知症の予防に関する研究は徐々に蓄積され、世界主要医学誌「ランセット」の認知症委員会は、予防可能な12の認知症リスク因子（低教育、高血圧、難聴、喫煙、肥満、うつ、運動不足、糖尿病、社会的接触の少なさ、飲酒、脳外傷、大気汚染）を認めています。しかし、血中脂質（特に悪玉コレステロールとして知られるLDLコレステロール）が認知症のリスクになる可能性は、大規模な人間集団では証明されていませんでした。

日英の医師・研究者による本研究では、約180万人を最大23年間追跡した英国の医療ビッグデータを解析し、LDLコレステロール高値が認知症のリスクを上昇させる可能性を示しました。特に中年期（40-64歳）のLDLコレステロール高値が長期間（10年以上）経った時に、認知症（特にアルツハイマー病）の発症に比較的大きく影響を及ぼすことを明らかにしました。

本研究成果は、比較的若い時期からLDLコレステロール高値に介入することで将来の認知症リスクを下げられる可能性を示唆するもので、本研究チームは、ランセットの認知症委員会の認知症リスク因子のリストにLDLコレステロールを加えるべきであると結論付けています。

研究代表者

筑波大学医学医療系 / University of London, London School of Hygiene and Tropical Medicine
岩上将夫 助教

Oxon Epidemiology / University of London, London School of Hygiene and Tropical Medicine
Dr.Nawab Qizilbash

研究の背景

認知症は「世界の疾病負担 (global burden of disease)」の上位に位置する重要な疾患です¹⁾。特に高齢化が進む日本や英国などの先進国では、認知症が社会・医療に与える負担はますます増加しています。しかし、認知症の治療法の開発は難航しており、また新規治療薬が登場したとしても、高額な医療費が社会問題となり得ます。

一方、認知症の予防に関する研究は徐々に蓄積されています。世界主要医学誌「ランセット」の認知症委員会は現在、予防可能な 12 の認知症リスク因子（低教育、高血圧、難聴、喫煙、肥満、うつ、運動不足、糖尿病、社会的接触の少なさ、飲酒、脳外傷、大気汚染）を認めており、これらの因子に介入することで、認知症の 40%程度を予防できると推定しています²⁾。この予防できる割合をさらに上げていくために、新たな認知症リスク因子の同定が期待され、世界中でさまざまな研究が行われています。

これまで血中脂質、特に LDL コレステロールが認知症のリスクと関連する可能性が基礎研究で示唆されていましたが、人間の集団において十分には証明されていませんでした。その理由の一つとして、過去の研究の多くは小規模で、なおかつ高齢者を短期間しか観察できていなかったため、LDL コレステロールと認知症との関連を検出できなかった可能性があります。

研究内容と成果

本研究チームは、英国の医療ビッグデータの一つであるプライマリーケアデータベース「Clinical Practice Research Datalink」(CPRD)を利用しました。英国では古くからプライマリーケア制度（いわゆる「かかりつけ医」制度）が確立され、英国住民は近所にあるプライマリーケア診療所に登録します。同じ診療所が長期間にわたって同じ患者の一般診療や専門医紹介を担当し、情報を一元的に管理するシステムが整っています。CPRD データベースは、英国の約 7%の診療所の電子カルテから日常診療情報を収集し、匿名化した上で研究に利用できるようにしたものです³⁾。

本研究では、CPRD の中で、1992～2009 年に血中の総コレステロール値を測定された 40 歳以上の一般住民 186 万人を同定し、同時に測定された HDL コレステロール（いわゆる善玉コレステロール）や中性脂肪の値も用いて、推定 LDL コレステロール値を計算しました^{注1)}。初回測定後から 2015 年 1 月までの間（最大 23 年間）に「かかりつけ医」または専門医により診断された認知症（脳血管性認知症、アルツハイマー病、それ以外の認知症）を、研究上のアウトカムとしました。

多変量ポアソン回帰分析という統計学的手法を用いて、コレステロール値と認知症診断との関連を解析しました。この際、初回測定時の年齢（40-64 歳、65 歳以上）と初回測定時からの期間（10 年未満、10 年以上）により層別化を行いました。コレステロール値と認知症との関連性は、コレステロールを測定した年齢と追跡期間の長さによって変化することが、過去の研究から示唆されていたためです。解析では、既知の認知症リスク因子である喫煙歴、飲酒歴、肥満度、糖尿病や高血圧などの併存疾患等を統計学的に調整しました。

全体の解析結果としては、LDL コレステロール値が約 1mmol/L（日本の単位では約 39 mg/dL）増加するごとに、認知症の発生率比が 1.05（95%信頼区間 1.03-1.06）倍となり、弱いリスク上昇を認めました。しかし、初回測定時の年齢が若く、追跡期間が長いほど、その関連の程度は強まる傾向が認められました。測定年齢が 40-64 歳で、10 年以上追跡できたサブグループの中では、認知症の発生率比は LDL コレステロール値が約 1mmol/L（約 39 mg/dL）増加するごとに 1.17 倍となりました。LDL コレステロール値によって集団を 5 群に分けた場合、一番低い群 (<100 mg/dL) に比べて、一番高い群 (≥190 mg/dL) の認知症の発生率比は 1.59 倍でした。認知症のタイプ（脳血管性認知症、アルツハイマー病、それ以外の認知症）ごとに検討した場合、アルツハイマー病と比較的強い関連が見られました。

なお、中性脂肪やHDL コレステロール値は認知症とほぼ関連がなく、総コレステロール値と認知症の関連は、LDL コレステロール値と認知症の関連と同様のパターンが認められましたが、その程度は弱いものでした。過去の研究では総コレステロールと認知症の弱い関連が示唆されていましたが、ここではLDL コレステロールが主な役割を果たしていたことが推察されました。

以上の結果より、LDL コレステロールは認知症のリスク因子であり、特に比較的若い時期（40-64 歳）の LDL コレステロール高値が、長期間（10 年以上）経ってから認知症リスクを増加させる可能性が示唆されました。本研究は LDL コレステロール高値の人が認知症のリスクが高いことを示した観察研究であり、LDL コレステロールを下げる介入が認知症のリスクを下げることを示せたわけではありません。しかし、LDL コレステロールを下げる方法（食事療法や運動療法、スタチンなどの薬物療法）は、主に心筋梗塞の予防手段として確立されており、本研究チームは LDL コレステロールを予防可能な認知症リスク因子のリストに加えるべきだと結論付けました。

今後の展開

本研究チームは、ランセット誌の認知症委員会の予防可能なリスク因子のリスト（低教育、高血圧、難聴、喫煙、肥満、うつ、運動不足、糖尿病、社会的接触の少なさ、飲酒、脳外傷、大気汚染）に LDL コレステロールを加えるよう働きかけを行っていきと共に、医療ビッグデータを用いて新しい認知症リスク因子の同定を今後行うことを計画しています。

日本でも、近年はさまざまな医療ビッグデータが構築され、研究利用できるようになってきています。今回の研究では 1990 年頃から構築され信頼性も高い英国の医療ビッグデータを利用しましたが、今後は日本の医療ビッグデータも用いて認知症リスク因子の探索や認知症の医療・社会的負担の推定を行っていく予定です。

認知症のような慢性疾患では、「治療」と「予防」それぞれの発展が車の両輪となります。最近、認知症の新規治療薬が米国で承認されました。治療法の発展は喜ばしいことですが、今回の研究のように「予防」の発展も重要です。一般的に「予防」の方が医療経済の観点からは効率的です。高齢化社会に向かう日本では、「予防」にもっと目が向けられるべきだと考えられます。

用語解説

注1) LDL コレステロール値の計算式（Friedewald の推定式）

$$\text{LDL コレステロール (mg/dl)} = \text{総コレステロール値 (mg/dl)} - \text{HDL コレステロール値 (mg/dl)} - \text{中性脂肪 (mg/dl)} / 5$$

参考文献

- 1) GBD 2016 Dementia Collaborators. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019; 18(1): 88-106.
- 2) Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet.* 2020; 396(10248): 413-446.
- 3) Clinical Practice Research Datalink (URL: <https://cprd.com/home>)

研究資金

本研究は英国の The Alzheimer's Society の助成 (grant 280)のもとで行われました。

掲載論文

【題 名】

Blood cholesterol and risk of dementia in more than 1.8 million people over two decades: a retrospective cohort study (20 年間以上に渡る 180 万人以上を対象とした血中コレステロールと認知症リスク：後方視的コホート研究)

【著者名】 岩上将夫^{1,2)}、Nawab Qizilbash^{2,3)}、John Gregson¹⁾、Ian Douglas¹⁾、Michelle Johnson³⁾、Neil Pearce¹⁾、Stephen Evans¹⁾、Stuart Pocock¹⁾

1) 筑波大学医学医療系 ヘルスサービスリサーチ分野

2) Faculty of Epidemiology and Population Health, London School of Hygiene and Tropical Medicine, University of London

3) Oxon Epidemiology

【掲載誌】 Lancet Healthy Longevity 誌

【掲載日】 2021 年 7 月 2 3 日

【DOI】 [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(21\)00150-1](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(21)00150-1)

問い合わせ先

【研究に関すること】

岩上 将夫 (いわがみ まさお)

筑波大学医学医療系 (ヘルスサービスリサーチ分野) 助教

URL : <http://www.md.tsukuba.ac.jp/hsr/>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報室

TEL: 029-853-2040

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp