

平成30年度がんサバイバーシップ研究助成金

研究報告書
(年間)

令和元年 12月 25日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀田 知光 殿

研究施設 国立がん研究センター中央病院

住 所 104-0045 中央区築地 5-1-1

研究者氏名 貞廣 良一



(研究課題)

多目的コホート研究におけるがん生存者の認知機能障害に対する予防対策解明のための分析疫学的研究

平成30年 8月 22日付助成金交付のあった標記研究課題について、令和元年12月31日までの年間報告を提出致します。

研究課題名

多目的コホート研究におけるがん生存者の認知機能障害に対する予防対策解明のための分析疫学的研究

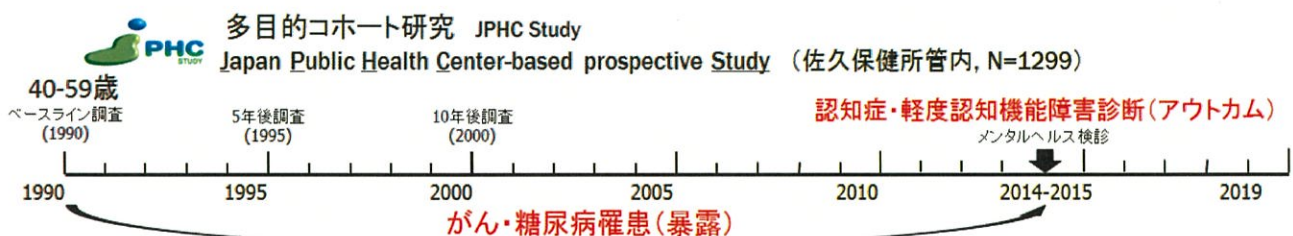
背景

超高齢社会において、認知症の有病率は上昇し、対策のために危険因子の解明に注目が集まっている。高齢になるとともに、がんなど様々な疾病を発症するが、がん罹患による認知症のリスクは十分に解明されていない。がんは、治療過程において認知機能障害を生じ、がん生存者の Quality of Life を低下させることが知られている(1)。アメリカの NHANES study は、がん生存者はがん既往のない人に比べ処理速度が低下することを示し(2)、オーストラリアの The PATH Through Life Project でも、同様にがん既往により、処理速度が低下することが示唆された(3)。認知機能障害を起こし得るがん治療として、化学療法や手術、放射線療法が挙げられるが、更にごがんそのものによる認知機能障害や、精神的なストレスによる認知機能低下が報じられている(4)。しかし一方では、がん生存者はアルツハイマー病に罹患しづらく、アルツハイマー病患者はがんに罹患しづらいとの報告があり(5)、がん既往の認知機能に及ぼす影響は明らかになっていない。さらに、糖尿病は認知症の危険因子として、複数のコホート研究により報告されているが(6)、がんの危険因子でもある(7)。しかし糖尿病とがんの合併による認知機能への影響は報告されていない。そこで、本研究は、がん及びがんと糖尿病合併の、認知症及び軽度認知機能障害に対するリスクを明らかにし、将来認知症となる危険性が高い集団を特定可能にすることを目的に実施する。本研究において、認知症リスクが高い集団を特定できれば、継続的に、どのような生活習慣が認知機能低下の予防に資するか、探索的研究を行う。

方法

多目的コホート研究 (JPHC Study: Japan Public Health Center-based prospective Study) が 1990 年から日本全国の 11 保健所管内で実施されており、詳細な生活習慣や各疾患の罹患情

報が、前方視的に集積されている(8)。このうち、佐久地域住民では、40歳から59歳までの12,219人を対象に1990年、1995年(5年後)及び2000年(10年後)にアンケート調査を行ってきた。これらの対象者の内、死亡・転出・ベースライン調査での無回答を除く8,827人を、2014年にメンタルヘルス検診へ招待した。その内、1,299人にメンタルヘルス検診を実施し、Mini-Mental State Examination、Wechsler Memory Scale Revised 論理的記憶課題 I / II、時計描画テスト、及び臨床認知症評価法を用い、日常生活への支障度を含め、DSM-IVにて、認知症及び軽度認知機能障害が総合的に診断している。



本研究は JPHC Study メンタルヘルス研究として、1990年のベースライン調査から2014-2015年のメンタルヘルス検診までに縦断的に集積された、がんと糖尿病の罹患と、2014-2015年のメンタルヘルス検診での横断的な認知症と軽度認知機能障害の診断の関連を、ロジスティック回帰分析にて解析する。尚、がん罹患情報は医療機関から収集した情報を、糖尿病罹患情報はカルテによる診断との妥当性が検証されたアンケート調査結果を用いる。また1990年のベースライン調査時に得られた、認知症と関連する生活習慣等を、共変量として調整する。

結果

がんと糖尿病の合併は、軽度認知障害・認知症のリスク上昇に関連

メンタルヘルス検診を受けた1,244人(糖尿病と脳卒中の既往を除外)のうち、421人が軽度認知障害、60人が認知症と診断された。24年間の調査期間に162人と117人がそれぞれがんと糖尿病に罹患していた。研究対象者の背景を表1に示した。がんと糖尿病にそれぞれ罹患していなかったグループ(-)と罹患していたグループ(+),その後の軽度認知障害と認知症のリスクを比較した(年齢・性別・生活習慣(表1)を調整)。その結果、がんは

軽度認知障害とも認知症とも関連していなかったが（図1）、糖尿病は認知症のリスク増加と関連していた(OR 2.60, 95% CI 1.12-6.03)（図1）。また、がんと糖尿病併存の患者では軽度認知障害のリスク (OR 3.42, 95% CI 1.01-11.53)（図2）と、認知症のリスク(OR 15.85, 95% CI 2.39-105.31)（図2）が共に上昇していた。

考察

本研究はがんと糖尿病を合併することが、軽度認知障害と認知症のリスクを高めることを初めて示した。糖尿病はインスリン抵抗性を高めることでがんと認知症、両方のリスクを高めており、がんと糖尿病が合併した群で認知症リスクが上昇しているメカニズムにインスリン抵抗性が関与している可能性が考えられた(7, 9, 10)。がんと糖尿病を合併する患者を診察する場合は、認知症に注意するべきと考えられる。

謝辞

本研究は、公益財団法人がん研究振興財団サイバーシップ研究助成の支援を受け実施し、研究成果は peer review journal である Psychiatry and Clinical Neuroscience 誌(Psychiatry and Clinical Neuroscience. 2019;73(9):597-599.)に掲載された。また 9th Mind-Body Interface International Symposium (台湾, 2019)と第 32 回日本総合病院精神医学会総会（岡山, 2019）で公表した。

参考文献

1. Ahles TA, Hurria A. New Challenges in Psycho-Oncology Research IV: Cognition and cancer: Conceptual and methodological issues and future directions. *Psycho-oncology*. 2018;27(1):3-9.
2. Williams AM, Janelins MC, van Wijngaarden E. Cognitive function in cancer survivor: analysis of the 1999-2002 National Health and Nutrition Examination Survey. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2016;24(5):2155-62.
3. Kim S, Cherbuin N, Anstey KJ. Cancer and Cognitive Function: The PATH Through Life Project. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2017;72(9):1226-32.
4. Andreotti C, Root JC, Ahles TA, McEwen BS, Compas BE. Cancer, coping, and cognition: a model for the role of stress reactivity in cancer-related cognitive decline. *Psycho-oncology*. 2015;24(6):617-23.
5. Driver JA, Beiser A, Au R, Kreger BE, Splansky GL, Kurth T, et al. Inverse associat

ion between cancer and Alzheimer's disease: results from the Framingham Heart Study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2012;344:e1442.

6. Cheng G, Huang C, Deng H, Wang H. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Internal medicine journal*. 2012;42(5):484-91.

7. Sacerdote C, Ricceri F. Epidemiological dimensions of the association between type 2 diabetes and cancer: A review of observational studies. *Diabetes research and clinical practice*. 2018;143:369-77.

8. Tsugane S, Sawada N. The JPHC study: design and some findings on the typical Japanese diet. *Japanese journal of clinical oncology*. 2014;44(9):777-82.

9. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet (London, England)*. 2017;390(10113):2673-734.

10. Mandelblatt JS, Stern RA, Luta G, McGuckin M, Clapp JD, Hurria A, et al. Cognitive impairment in older patients with breast cancer before systemic therapy: is there an interaction between cancer and comorbidity? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(18):1909-18.

図1. がん・糖尿病罹患と軽度認知障害、認知症

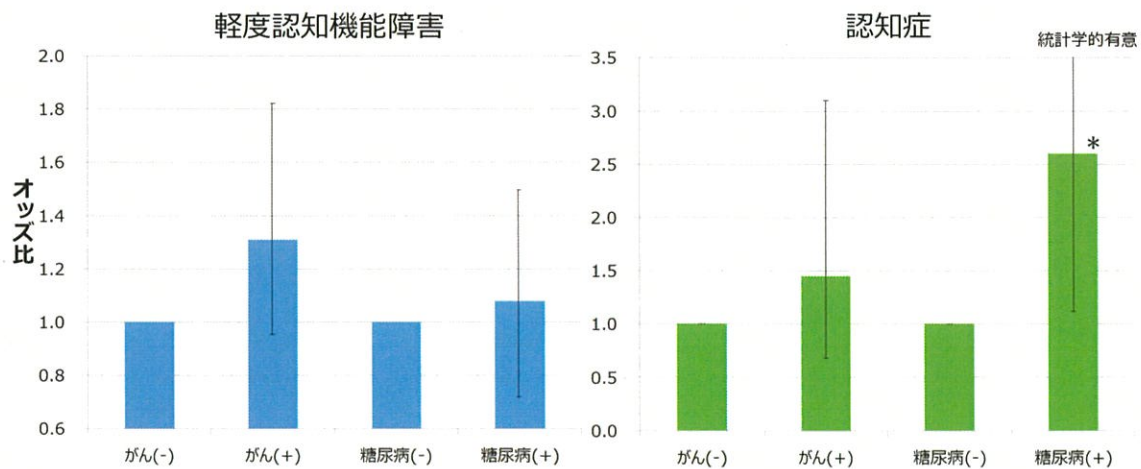


図2. がん・糖尿病罹患の組み合わせと軽度認知障害、認知症

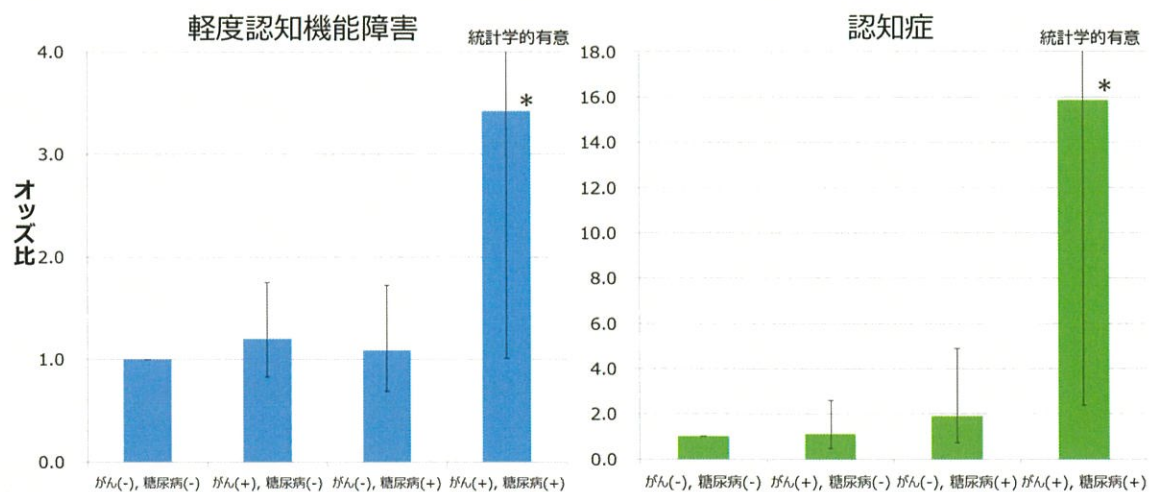


表 1. がんと糖尿病罹患状況ごとの、研究対象者の背景

	ref. がん (-)	がん (+)	p value	ref. 糖尿病 (-)	糖尿病 (+)	p value	ref. がん (-), 糖尿病 (-)	がん (+), 糖尿病 (-)	p value	がん (-), 糖尿病 (+)	がん (+), 糖尿病 (+)	p value
研究対象者数	n = 1082	n = 162		n = 1127	n = 117		n = 981	n = 146		n = 101	n = 16	
年齢 (平均 ± 標準偏差)	72.9 ± 5.5	74.8 ± 5.8	<0.01	73.0 ± 5.6	73.5 ± 6.0	0.39	72.8 ± 5.5	74.7 ± 5.9	<0.01	73.1 ± 6.0	76.3 ± 5.3	0.62
男性 (%)	59.4	49.4	0.01	60.1	44.4	<0.01	61.3	52.1	0.04	47.5	25	0.01
喫煙歴 (%)	33.9	40.7	0.09	33.9	43.6	0.04	33	39.7	0.11	42.6	50	0.06
飲酒量 (> 150 g/週, %)	21.3	25.3	0.26	20.7	32.5	<0.01	20.1	24.7	0.23	32.7	31.3	<0.01
教育年数 (高 卒以上, %)	17.3	14.8	0.5	17.1	15.4	0.7	17.6	13.7	0.29	13.9	25	0.41
運動量 (週 3 回以上, %)	9.5	10.5	0.67	9.9	7.7	0.51	9.8	10.3	0.88	6.9	12.5	0.48
魚食 (毎日, %)	9.7	10.5	0.78	10.2	6	0.19	10.1	11	0.77	5.9	6.3	0.22

年齢と他の項目の群間差は、それぞれスチューデントの t 検定とフィッシャーの正確検定により検証した。