

はその後に生じる緩やかな体温下降と眠気の増大につながっている可能性が、基礎的研究から示唆されている。夜間睡眠の改善は、深部体温変化によるものである可能性は高い。さらに、薄明期の覚醒水準の確保にも有用である可能性が考えられ、痴呆性疾患高齢者に多い薄明期の異常行動、せん妄の発症軽減にも有効である可能性が示唆されるものであった。

E. 結論

高齢者において、睡眠健康の悪化が認知機能低下を引き起こしていることが明らかとなり、睡眠改善が痴呆性疾患発症予防に有用であることが示唆された。また、科学的事実に基礎づけられた睡眠に係わる生活習慣のセルフマネジメント方式の改善介入により、短期間で睡眠健康を改善できることが明らかとなった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- a. 白川修一郎, 駒田陽子, 水野 康: 高齢者の睡眠障害とメラトニン. 総合臨床 52(2): 273-280, 2003.
- b. 白川修一郎, 田中秀樹, 駒田陽子, 水野康: 高齢者の睡眠障害と夜間頻尿. 泌尿器外科 16(1): 15-20, 2003.
- c. 白川修一郎, 駒田陽子, 水野 康, 有賀元: 睡眠と健康と食生活. Food Style 217(3): 33-36, 2003.
- d. 白川修一郎: なぜ増える眠れない人たち, 暮らしと健康, 58(1): 44-45, 2003.
- e. 白川修一郎: 「眠れない」ではなく「眠らない」人たち, 暮らしと健康, 58(2): 44-45, 2003.
- f. 山本由華吏, 白川修一郎, 永嶋義直, 大須弘之, 東條聰, 鈴木めぐみ, 矢田幸博, 鈴木敏幸: 香気成分セドロールが睡眠に及ぼす影響. 日本生理人類学会誌 8(2): 69-73, 2003.
- g. 白川修一郎: 健康を維持する睡眠時間はどれくらい, 暮らしと健康, 58(3): 44-45, 2003.
- h. 白川修一郎: 「睡眠弱者」にスリープマネジメントを. 生活教育 47(3): 2-3, 2003.
- i. 山本由華吏, 田中秀樹, 山崎勝男, 白川修一郎: 入眠感調査票の開発と入眠影響要因の解析. 心理学研究 74(2): 140-147, 2003.
- j. 白川修一郎: ストレス不眠から抜け出すには, 暮らしと健康, 58(5): 44-45, 2003.
- k. 白川修一郎, 田中秀樹, 水野康, 駒田陽子, 渡辺正孝: アルツハイマー病の予防に係わる睡眠の役割と改善技術, Cognition and Dementia, 2(2): 116-122, 2003.
- l. 白川修一郎: 昼寝を見直す, 暮らしと健康, 58(6): 44-45, 2003.
- m. 白川修一郎: 光と人間の生活・健康, 人間生活工学 4(3): 11-15, 2003.
- n. 白川修一郎: 健康は夜つくられる, 暮らしと健康, 58(9): 44-45, 2003.
- o. 白川修一郎, 水野康, 駒田陽子: スポーツと時差ボケ. 臨床スポーツ医学, 20(11): 1331-1334, 2003.
- p. 白川修一郎, 田中秀樹, 山本由華吏, 駒田陽子, 水野康: 高齢者における睡眠障害と認知機能および睡眠改善技術.

- 精神保健研究, 16: 89-95, 2003.
- q. 白川修一郎: 生体リズム. 井形昭弘, 上田敏, 大谷明, 折茂肇, 金川克子, 寺澤捷年, 戸川達男, 濱口晴彦, 前田大作, 渡邊昌編: 長寿科学事典. 医学書院, 東京, 水野康, pp199-200, 2003.
- r. 水野康, 白川修一郎: 睡眠と運動・スポーツ, 浅野勝己, 田中喜代次編: 健康スポーツ科学, 文光堂, 東京, pp.243-254, 2004.
2. 学会発表
- a. 白川修一郎: 最新の時差対策. 第2回日本旅行医学会大会, 府中市, 2003.4.17-18.
- b. 河内明宏, 井上雄一, 橋本哲也, 小野利彦, 白川修一郎, 三木恒治: 血液透析患者におけるレストレスレッグ症候群に関する検討. 日本睡眠学会第28回定期学術集会, 名古屋市, 2003.6.12-13.
- c. 白川修一郎: 夜間頻尿と睡眠障害のかわり. 第10回日本排尿機能学会, 千葉市, 2003.9.12-14.
- d. 白川修一郎: 高齢者の健康増進における睡眠の役割. 産業技術総合研究所ジェロンテクノロジー研究フォーラム, 東京, 2003.12.9
- e. 駒田陽子, 玉置應子, 白川修一郎: 入眠過程と自律神経活動・深部体温. 第21回日本生理心理学会大会, つくば市, 2003.5.26-27.
- f. 白川修一郎, 水野康, 片野綱大, 田中秀樹, 松岡恵子, 駒田陽子, 朝田隆: 高齢者における認知機能と睡眠健康. 日本睡眠学会第28回定期学術集会, 名古屋市, 2003.6.12-13.
- g. 駒田陽子, 玉置應子, 堀忠雄, 白川修

一郎: 入眠困難性と自律神経活動・深部体温. 日本睡眠学会第28回定期学術集会, 名古屋市, 2003.6.12-13.

- h. 水野康, 田中秀樹, 駒田陽子, 玉置應子, 白川修一郎: アクチグラフによる睡眠推定時における高齢者および若年者の心臓自律神経活動. 日本睡眠学会第28回定期学術集会, 名古屋市, 2003.6.12-13.

- i. 白川修一郎, 水野康, 片野綱大, 朝田隆, 田中秀樹, 松岡恵子, 駒田陽子: 高齢者の認知機能に対する睡眠健康の影響. 第18回日本老年精神医学会, 名古屋市, 2003.6.18-20.

- j. 国井実, 清田隆毅, 白川修一郎: 運動習慣を有する中高年女性の睡眠健康度. 第58回日本体力医学会大会, 静岡市, 2003.9.19-21.

- k. 白川修一郎, 水野康, 駒田陽子, 玉置應子, 田中秀樹: 心電図R-R間隔変動周波数解析による睡眠の質的評価. 第33回日本臨床神経生理学会学術大会, 旭川市, 2003.10.1-3.

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

疫学調査の方法と統計解析の指導

分担研究者 中堀 豊 徳島大学大学院・教授（分子予防医学分野）

研究要旨：痴呆の発症と予防に関わる因子について、ライフスタイルと遺伝要因の両面からの理解を深めるためには、地域に於いて多数の人々から多岐にわたるデータを得るとともに、予防方法の（介入）効果を評価するためのデザインが研究の最初から考慮されていることが重要である。しかし、痴呆予防に関する研究においてどのようなデザインが優れているのか明らかになっているわけではない。本研究班では、その課題に積極的にチャレンジしているが、共同研究者等の発表から情報や知識を得た結果、疫学的データの収集を、実際に徳島でも行って見て、疫学調査、統計解析における問題点を具体的につまびらかにする必要があると感じた。特に介護保険との関連における痴呆判定については、県毎に「人為的に」「社会的に」異なっていることが報道されているし、介入前 vs 介入後、介入群 vs コントロール群での比較を行う方法に正当性があるかどうかなど、諸バイアスを考えるためには、我々のグループも実際に調査を行って見ないと、共同研究者と問題点を共有できないと考えたためである。

A. 研究目的

疫学介入研究は、人為的に曝露要因を操作して、疾病の発生や治療効果・予後に変化があるかどうかを観察し、その要因の意義を明らかにしようとするものである。

分担研究者は、このような介入研究を行うために医師会、県などと共同で社会的な仕掛けを準備してきた。

大規模疫学調査については、既に、徳島県における全学童に対し、介入研究を企画し研究対象集団の選定、介入群と対象群の割付、プライバシーと倫理、介入方法、介入の実際、追跡情報の収集、エンドポイントなどについて介入研究実施に向けさまざまな難点と問題点を検討した後、実際の活動が平成15年度より始まっている。

一方、本研究班における痴呆性疾患の予防のための危険因子の研究は成人などとは異なった点がある。一方、高齢者と小児の共通点として、個体差が激しいこと、変化していくこと（小児は発達、高齢者は老化）がある。また、高齢者特有の現象として、追跡中に死亡する可能性が小児よりはるかに高い。このような、特殊性について、我々は共同作業しうるだけの情報と十分

な知識・共通認識がないことに気づき、徳島でも高齢者の調査を行うことにした。また、別の共同研究で、並行して韓国で高齢者の機能評価を行う機会があった。

B. 研究方法

2002年11月～12月に県内の老人保健施設（11施設）に留置方式で、痴呆重症度と要介護認定についてのアンケート（他記式）を行った。記入不備なもの55名を対象からははずすと、対象者は400名（男性77名、女性323名）で、平均年齢は83.8歳であった。

アンケートは年齢、身長、体重、性別、痴呆度、痴呆の診断名、介護度、精神状況、行動異常、ADL（歩行、着脱衣、入浴、食事、排泄）、寝たきり度、入所前の同居人数、入所期間、家族の面会頻度、入所時と現状の比較、性格等の16項目からなる。

韓国においての調査は、江原道の高齢者823名において、ADL、抑うつ感、QOLを調査した。

（倫理面での配慮：徳島県内の調査は、徳島大学倫理小委員会にて認められている。

韓国との調査は京都大学倫理委員会で認められて実施され、得られたデータの一部を使用した)

C. 研究結果

大規模疫学調査については、データ収集、入力、解析中の問題点がさまざまに明らかになってきており、それらを改善すべく、取り組みを進めている。

徳島県の老人保健施設における400症例を「痴呆性老人の日常生活自立度」に従って分類した結果、痴呆無し(n=13)を除く387ケースでI度からMの痴呆があり、これらがどのような介護判定を受けているかを調べた。痴呆重症度と要介護認定の関連については、有意な関連を認めSpearmanの相関係数は0.51であった。したがって、痴呆度が要介護認定に反映されていることが分かった。

韓国との比較は、文化が似つつ異なる社会という点で興味がある。社会的なADL、家族関係の満足度、友人関係の満足度と主観的幸福度の相関が示唆されたが、日本との比較はまだ行っていない。

D. 考察

今回、我々のグループも実際に老人について、施設及び地域での調査を行ってみた。施設の方針、回答者としての施設職員の性向、施設の医師、地域の認定協議会の性向など、400症例(11施設)の分析からも、さまざまなバイアスがあることが考えられた。

分担研究者は、大きなフィールドから大きなデータを得ること、それらの適切な解析により、痴呆性疾患の危険因子の解明、予防介入の方法などを明らかにする可能性を大いに期待していたものであるが、相当、注意深く対象を選び、同じようなエントリ基準、介入方法の研修などが、まず必要であろうと考えるようになった。

平成15年度より県の健康対策審議会生活習慣病予防部会長を委託されているので、統一基準の重要性を行政官や現場の関係者に周知し、共通に扱えるデータの収集から「根拠」に基づく結論を得る方策を考えて行きたい。

E. 結論

疫学調査の方法と統計解析を主として行うこととなっていたが、実際の現状を知るにつれ、データ収集の場所、時、方法等、様々に問題点があることが分かった。今後、徳島データを解析しつつ、全国または国際的に通用する方法論を開発していく。

F. 研究発表

論文発表

1. Jabasini, M., Xu, F., Dang, F., Shinka, T., Nakahori, Y., Baba, Y.: Range of separation of potential tool for bioseparation, Microchip electrophoresis system, for DNA polymorphisms on the Y chromosome. *Analytical Sciences*. 19: 175-176, 2003.
2. Nakamura, T., Hirata, M., Kawasaki, N., Tanada, S., Tamura, T., Nakahori, Y.: Decolorization of Indigo Carmine by Charcoal from Extracted Residue of Coffee Beans. *J. Env. Sci. Health*. 38: 555-562, 2003.
3. Han Jun Jin, Kyoung, Don Kwak, Michael F Hammer, Yutaka Nakahori, Toshikatsu Shinka, Ju Won Lee, Feng Jin, Xuming Jia, Chris Tyler Smith Wook Kim: Y-chromosomal DNA haplogroups and their implications for the dual origins of the Koreans. *Hum Genet*. 114: 27-35, 2003
4. Xin-Jun Yang, Hong-Tao Yan, Yutaka Nakahori: Evaluation of the effectiveness of laser in situ keratomileusis and photorefractive keratectomy for myopia: A meta-analysis. *J. Med. Invest.*, 50: 180-187, 2003
5. Gang Chen, Toshikatsu Shinka, Keigo Kinoshita, Hong-Tao Yan, Teruaki Iwamoto, and Yutaka Nakahori: Roles of estrogen receptor α (ER α) in

- the regulation of the human Mullerian inhibitory substance (MIS) promoter. *J. Med. Invest.* 50: 192-198, 2003.
6. Akio Iuchi, Yutaka Nakahori, Keito Boki: Uptake of Heterocyclic Aromatic Amine by Insoluble Dietary Fiber in Artificial Gastric Juice and Intestinal Juice. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 9:47-52, 2004.
 7. Shinka T., Sato Y., Gang Chen, Naroda T., Kinoshita K., Unemi Y., Tsuji K., Toida K., Iwamoto T., Nakahori Y.: Nakahori Y.: Molecular characterization of HSFY, HSF-like factor encoded on the human Y chromosome, and implications for male infertility. *Biology of Reproduction*, in press. 2004.
 8. 性分化異常症: 新家利一, 中堀豊: 小児科臨床 56(1): 8-14, 平成 15 年
 9. 男も女も元は一緒-性分化の仕組みとその障害-: 中堀豊, 新家利一, 小児疾患のとらえかた: 295-307, 文光堂, 平成 15 年
 10. 徳島県における小中学校の児童生徒体格の集計(平成 12 年度データ): 田中久子, 笹原賢司, 勢井雅子, 石本寛子, 津田芳見, 中堀豊: 日本公衆衛生雑誌 50: 234-245, 平成 15 年
 11. 徳島県における児童・生徒の体格の現状: 田中久子, 勢井雅子, 棟方百熊, 石本寛子, 津田芳見, 新家利一, 馬原文彦, 古川一郎, 鈴江襄治, 中堀豊: 四国医学雑誌 59: 195-203, 平成 15 年
 12. Y染色体研究の新しい展開: 中堀豊: 科学(岩波書店) 73: 1081-1085, 平成 15 年
 13. 公衆衛生の人づくり-傍から見てみると: 中堀豊: 公衆衛生 67: 808-809, 平成 15 年
 14. 性の分化と性染色体: 新家利一, 中堀豊: 日本臨床 62: 247-254, 平成 16 年
 15. 性分化・発達の異常: 新家利一, 中堀豊, 内分泌, 代謝 283-287, 中外医学社, 平成 16 年
 16. 老人保健施設における痴呆重症度と要介護認定の関連: 山本浩継, 湯浅京子, 勢井雅子, 田村隆教, 野村以祖子, 中堀豊: 四国公衆衛生学会雑誌 49: 158-162, 平成 16 年
- 学会発表
1. 勢井雅子, 新家利一, 田中久子, 棟方百熊, 中堀豊, 伊藤道徳, 石本寛子, 津田芳見, 馬原文彦, 古川一郎, 鈴江襄治, 山川勉: 小児生活習慣病に対する個別アプローチ, 第 226 回徳島医学会, 2003 年 2 月 2 日, 徳島
 2. 木下桂午, 新家利一, 陳剛, 中堀豊: PCDH22Y 遺伝子発現制御領域に存在するマイクロサイト DNA マーカーの遺伝的多様性についての解析, 第 226 回徳島医学会, 2003 年 2 月 2 日, 徳島
 3. 田中久子, 棟方百熊, 勢井雅子, 野村以祖子, 石本寛子, 津田芳見, 中堀豊: 徳島県における児童生徒の体格調査, 第 48 回四国公衆衛生学会, 2003 年 2 月 7 日, 高松
 4. 梅野真由美, 藤澤朋子, 新家利一, 中堀豊, 馬場嘉信, 岩本晃明: Multiplex PCR 法を用いた Y 染色体欠失解析法の検討 - Y chromosome deletion analysis with multiplex PCR method. 第 13 回日本臨床化学会四国支部会・総会, 2003 年 3 月 2 日, 高知
 5. 棟方百熊, 勢井雅子, 中堀豊: 徳島県 A 町における児童の BMI と生活習慣. 第 28 回四国農村医学会総会, 2003 年 7 月 1 日, 愛媛県
 6. 中堀豊: 肥満とやせを考える: 徳島県における児童・生徒の体格の現状: 第 227 回徳島医学会学術集会, 2003 年 7 月 27 日, 徳島
 7. 山本浩継, 佐藤正典, 坂根亜由子, 坂夏子, 高麗雅章, 由良健太郎, 森永尋香, 田村隆教, 勢井雅子, 中堀豊: 特養および老人保健施設における痴呆状況実態調査. 第 227 回徳島医学会学術集会, 2003 年 7 月 27 日, 徳島
 8. 中堀豊: My こども論, 日本養護教諭教育学会(特別講演), 2003 年 10 月 11-12 日, 徳島
 9. 梅野真由美, 新家利一, 中堀豊, 許峰, 馬場嘉信, 荒井昭博, 中村伸, 岩本晃明: マルチプレックス PCR 電気泳動法を用いた Y 染色体欠失解析システムの開発, 日本人類遺伝学会第 48 回大会, 2003 年 10 月 21-24 日, 長崎
 10. 日下京子, 勢井雅子, 棟方百熊, 田中久子, 石本寛子, 津田芳見, 新家利一, 中堀豊: 児童・生徒における BMI 値変化の検討(徳島データと米国データとの比較), 第 62 回日本公衆衛生学会, 2003 年 10 月 22-24 日, 京都
 11. 田中久子, 勢井雅子, 棟方百熊, 日下京子, 石本寛子, 津田芳見, 新家利一, 中堀豊: 体重分布と肥満傾向児判定割合との関連, 第 62 回日本公衆衛生学

- 会, 2003年10月22-24日, 京都
12. 梅野真由美, 新家利一, 中堀豊, 朱永梅, 馬場嘉信, 荒井昭博, 中村伸, 岩本晃明:Y染色体欠失解析における迅速診断法の研究, 第50回日本臨床検査医学会総会, 2003年10月29-31日, 広島
 13. 中堀豊:徳島県における小児生活習慣病予防対策委員会の試み3, 第34回全国学校保健・学校医大会, 2003年11月8日, 青森
 14. 岡本愛, 梅野真由美, 新家利一, 中堀豊, 岩本晃明:Y染色体欠失解析システムの開発および市販キットとの比較検討, 第28回徳島県医学検査会, 2003年12月7日, 徳島
 15. 中堀豊, 前田和寿, 杉原治美, 新家利一:XXYの遺伝相談2例について, 第1回中国四国出生前医学研究会, 2004年1月24日, 徳島
 16. 間洪涛, 新家利一, 陳剛, 木下桂午, 梅野真由美, 佐藤陽一, 中堀豊, 梅野真由美:ヒトSOX15の機能に関する研究, 第228回徳島医学会学術集会, 2004年2月1日, 徳島
 17. 勢井雅子, 田中久子, 棟方百熊, 湯浅京子, 新家利一, 中堀豊, 中津忠則, 横田一郎, 河野知弘, 馬場文彦, 古川一郎, 鈴江襄治, 多田繁行:学校と連携した小児生活習慣病医療介入, 第228回徳島医学会学術集会, 2004年2月1日, 徳島
 18. Indriani, Masako Sei, Yutaka Nakahori:The Characteristics of Mortality in Tokushima Prefecture, 第228回徳島医学会学術集会, 2004年2月1日, 徳島

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許出願

出願番号—特願 2003-330646

マルチプレックスPCR用プライマーパネル, それを用いるマルチプレックスPCR法, 及び遺伝子解析法

出願人:(株)島津製作所

発明者:中堀 豊

軽度記憶障害から痴呆への移行に関する縦断的研究

分担研究者 木村 英雄 国立精神神経センター神経研究所遺伝子工学研究部 部長

研究要旨

アルツハイマー病の遺伝性危険因子（APOE, VLDL, ACT, BchE, A2M, IL-1, 6）遺伝子についてアルツハイマー病患者DNAサンプルとコントロールDNAサンプルを解析し、疾患特異的一塩基多型を発見する。さらに、これらの一塩基多型が遺伝子産物蛋白にどのような影響をおよぼすかについて検討を行い、疾患のメカニズムの解明を目指す。現在までに、アルツハイマー病関連遺伝子多型を2つ発見した。

A. 研究目的

アルツハイマー病の遺伝性危険因子（APOE, VLDL, ACT, BchE, A2M, IL-1, 6等）遺伝子についてアルツハイマー病患者DNAサンプルとコントロールDNAサンプルを解析し、疾患特異的一塩基多型を発見する。さらに、これらの一塩基多型が遺伝子産物蛋白にどのような影響を及ぼすかについて検討を行い、疾患のメカニズムを明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

血液サンプルからDNAを調製し、まず、50 サンプルについて遺伝性危険因子の遺伝子周辺の塩基配列を決定し、一塩基多型の有無を検討する。一塩基多型が存在する場合はサンプル数を増加し、さらに、疾患群とコントロール群について比較し、疾患特異的一塩基多型を決定する。さらに、一塩基多型を持った遺伝子を細胞に発現させ、遺伝子産物蛋白の性質をコントロールと比べ蛋白の性質におよぼす影響を調べる。

（倫理面への配慮）

平成12年4月28日の厚生省厚生科学審議会先端医療技術評価部会による遺伝子解

析研究に付随する倫理問題等に対応するための指針に沿って研究を実施している。

C. 研究結果

50 サンプルのDNAについて、遺伝性危険因子遺伝子について一塩基多型の有無を調べ、62 個の一塩基多型を見つけ、そのうち、20 個は新規の一塩基多型であった。さらにアルツハイマー病に関わる2 遺伝子にそれぞれ1つの多型を発見した。

D. 考察

遺伝性危険因子遺伝子に62 個の一塩基多型が存在することがわかり、今後、サンプル数を増加し、これらの中から疾患特異的一塩基多型を見つける。

E. 結論

遺伝性危険因子遺伝子に62 個の一塩基多型が見つかり、そのうち2 つは疾患関連多型であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- a. c954C-T polymorphism in the Fe65L2 gene is associated with early-onset Alzheimer's disease. Tanahashi, H., Asada, T. and Tabira, T. Ann. Neurol. 52, 52691-52693 (2002).
- b. Brain hydrogen sulfide is severely decreased in Alzheimer's disease. Eto, K., Asada, T., Arima, K. et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 293, 1485-1488 (2002).
- c. Absence of association between codon 129/219 polymorphisms of the prion protein gene and Alzheimer's disease in Japan. Ohkubo, T., Sakasegawa, Y. Asada, T. et al. Ann. Neurol. 54, 553-554 (2003).
- d. Five novel single nucleotide polymorphisms in the EPHX1 gene encoding microsomal epoxide hydrolase. Shiseki, K., Itoda, M., Saito, Y. et al. Drug Metabol. Pharmacokin. 18, 150-153 (2003).
- e. Eleven novel single nucleotide polymorphisms in the NR112 (PXR) gene, four of which induce non-synonymous amino acid alterations. Drug Metabol. Pharmacokin. 17, 561-565 (2003).

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
無し。
2. 実用新案登録
無し。
3. その他
無し。

「痴呆性疾患の危険因子と予防介入（朝田班）」

分担研究者

苗村育郎；秋田大学保健管理センター教授

研究協力者

菅原純哉；秋田大学医学部精神科学教室助手

武村尊生；秋田大学医学部精神科臨床心理士

研究要旨；痴呆性疾患は、アルツハイマー病のような変性疾患以外に、むしろ高血圧や高脂血症、アルコール過飲のような生活習慣病由来の脳障害に基づくものが、頻度も高く重要でであることが本研究の前半で行った「多変量解析による危険因子の研究」から明らかになった。また第2年度では予測モデルの地域における実践的適用にも力を入れ、上記の危険因子が我が国で広汎に痴呆と関連していることを確認した。

本年（第3年）度の研究では、これらの危険因子に対する超長期の治療的介入が、実際にどれほどの効果を上げ得たのかを解明することを目指した。すなわち10～15年間（平均12.5年）の追跡が終わった50例を対象として、まず痴呆過程への超長期の介入効果の検証手法を検討することから作業をはじめ、次に多数例のロジスティック回帰分析から作成した予測モデルの値を基準にして、実際の精神機能の変化が比較しうることがわかった。

この方法による今回の結果では、我々の治療的介入によって66.6±6.5歳から約12年間の間に長谷川式痴呆スケール(HDS)は平均4.2点の低下(0.33点/年)にとどまり、また我々の設定した痴呆グレード(Gr; 1Gr)がほぼHDS5点の幅に相当)では、1.1Grの低下であった。これを上記の予測モデルから求められる非介入時の予想低下率と比較すれば、平均0.2Grの介入効果があったことになる。これは大きなものとはいえないが、年齢を揃えた初診時群のHDSの低下が、12歳違いでは6.9点(0.58点/年)であることや、諸種の理由からモデルでは高齢者のデータが高めにセットされていることを考慮すれば、治療的介入はかなり大きな効果を持ったものと思われた。

生活習慣病の長期管理による痴呆予防計画とその12年後の評価

—ロジスティックモデルによる予測値との比較の試み—

A. 研究目的

痴呆の危険因子に対する超長期の治療的介入がどれほどの効果を上げ得たのかを解明することを目指した。すなわち10～15年の追跡が終わった50例を対象として、超長期の痴呆過程に対する介入効果の検証手法を検討し、どの程度の効果が

上がったかについて考察を加えた。

これまでに、脳障害と痴呆の進行の度合いを正確に評価し、長期的な治療的介入の効果を正確に判定する方法は確立していない。それは第一に、10年以上の期間では高齢者の「加齢」という強い因子が痴呆を加速する方向に働き、介入効果を正確に

識別することが困難である。第二に、長期試験では特に、作用する危険因子や環境要因が個々人でバラバラであるため、均等な群として諸条件を統制することが困難なためである。

本研究では、これらの問題を、ロジスティック分析から導いた痴呆の進行モデルを基準として比較することで乗り越えることを目指した。

B. 研究方法

(1) 対象；秋田県南部の総合病院の心療センター外来を過去 15 年間に受診した 4500 例の患者の既往歴と MRI 所見(3000 例)、精神症状・痴呆スケールなどをデータベースとして構築し、ロジスティック回帰分析などの多変量解析を行い、各種生活習慣病が脳障害および痴呆の形成に寄与する割合を定量的に評価した。

(2) 予測モデル；これらの結果に基づき、重要な危険因子を網羅した痴呆予測モデルを構築し、生活習慣病や既往歴を入力することで、将来の脳障害と痴呆の出現率を計算するコンピュータソフトを作成し、実践によりその信頼性を検討した。

(3) 介入の方法は、高血圧、高脂血症、肥満、糖尿病、高尿酸血症、アルコール過飲などを中心として、生活習慣病の管理と食事指導を主体とし、通常の医療で普及している治療方法をできるだけ有効に行うことを心がけた。必ず家族面談を行い、食生活の改善に対する協力を要請した。プラバスタチンなどの高脂血症治療薬は、食事療法が効果しない症例については継続した。高血圧に対してはカルシウム拮抗剤を中心に投与した。

(4) 比較の方法は、筆者らが既報で述べた

「ロジスティックモデルに基づく脳障害と痴呆予測の手法」により求めた各症例の予測モデルのグレード値と、HDS を参考に求めた実際の臨床評価グレードとの差を、介入前後で求めた(図 1)。これは、モデルによる予測値が、患者群(母集団)の平均値に近いものと見なしうると仮定し、その値との差分を前後で比較し、介入当初に存在した差が、加齢の課程で拡大するか縮小するかを検討しようとしたものである。

予測モデルのグレード値と HDS とのおよその関係は表 1 に示した。しかし総合評価としての痴呆グレードは、HDS をそのまま換算するのではなく、個々の症例の日常生活能力(ADL)をも評価して、表 1 の値を多少修正することを許容した。実際には ADL によって、HDS による表 1 のグレード判定を修正した症例は 3 例あり、そのうち 2 例が 1 段階重くされた。これは、元々の知的水準や学習効果も入って、HDS は比較的保たれてはいるが、日常生活の精神活動が大きく低下しているという症例を適切に評価するために行ったものである。

また症例によっては、精神症状の変動による点数変化が大きいため、信頼度に問題があり、このような症例に限っては、1～2 年おきに施行した HDS の 2 回の点数を平均して使用した。HDS の単純比較も何通りかの形で行ったが、対照群として使用可能な、長期追跡した非介入群が存在しないため、参考とするにとどめた。

(5) 被検者の除外基準；今回の集計では、アルツハイマー病、ピック病、クロイツフェルトヤコブ病、白質変性症などの脳変性疾患は除外した。これらは進行が早く、有効な治療方法もないからである。また治療

の経過途中で死亡した例や、身体疾患が重症化して長期入院となった例なども除外した。

C. 研究結果

結果は表 2 にまとめた。

「両時点の差」とは、「現在の Gr 差」(現在の予測 Gr と実際の Gr の差) から「開始時 Gr 差」(開始時点の予測 Gr と実際の Gr の差) を引いたものである。研究デザインを示した図 1 では、これが「介入効果」として示されている。

表 2 に示されたごとく、我々の治療的介入によって、平均 66.6 ± 6.5 歳から始まる約 12 年間の間に、HDS は平均 4.2 点の低下にとどまり、また我々の設定した痴呆グレード (Gr; 1 Gr がほぼ HDS 5 点の幅に相当) では、1.1 Gr の低下であった。これを上記の予測モデルから求められる非介入時の予想低下率と比較すれば、平均 0.2 Gr の介入効果があったことになる。これは HDS に当てはめれば約 1 点にすぎず、大きなものとはいえないが、後述のごとく、予測モデル自体が 80 歳以上の高齢者では一般の平均よりかなり高めに設定されていることを考慮すれば、実際には相当大きな効果を持ったものと思われる。

D. 考察

(1) 長期比較の方法論の問題；

10 年以上にわたる長期介入試験においては、対照群をおくことが難しく、また統制しえない様々な因子が介在してくるために、正確な比較がきわめて困難である。今回は、我々が使用してきたロジスティックモデルに基づく推定値をもとに、そこからの乖離を比較することで治療介入効果

を判定しようと試みた。しかしこれは決して完全な比較とはいえず、様々な問題を含んでいる。痴呆化の課程を対象とした超長期の比較が持ちうる主な誤差要因をあげて、以下で対応策とともに議論する。

第一に、長期比較のための評価点数の標準化の難しさについて述べる。

今回のような脳・精神機能の比較では、追跡・介入を開始した時点ですでに個人間に大きな差異が存在しており、ロジスティック分析による標準モデルを設定したとしても、もともとそこからの乖離が大きい例が少なからず存在する。実際、今回の被検者では上方への乖離、すなわちモデル曲線よりも良好な水準を示す例が圧倒的に多かった。大部分の症例において知的機能 (HDS) や総合評価 Gr は、全経過を通じてモデル曲線より高い点数を維持していた。具体的な数値は後述するが、このことは、長期追跡ができた群とは、母群の平均よりも高機能の群であったことを意味する。

要するに本研究では対象者の選択に大きなバイアスがかかっているものであり、活動力や知的機能、治療意欲などが旺盛なケースのみが長年通ってきて、今回の分析の対象となったと思われる。

従って、介入効果の判定は、最終判定時のモデルケースの評点との比較ではなく、開始時に存在したモデルケースの点数との乖離の幅が、開大したか縮小したかという点から行った。結果として、10 年以上の経過を見ても開始時に存在したモデルとの差異は、小幅な増加 (0.2 Gr) を示しただけに見える。しかし、今回用いたのは判定量的な比較にすぎず、さらに正確な手法が開発されることが望ましい。

第二に、脳機能比較の定量性と線形性の

問題を取り上げる。

もともと高齢者の脳障害と機能障害の程度は、linear（線形）に進行していくわけではなく、年齢との関係も個人差が大きい。またあらゆる心理テストが精神症状により大きく左右されるという点も重要であり、その他にも様々な危険因子や脳障害要因が錯綜して影響するために、脳機能低下の予測と数量化はきわめて難しい。

これらの変動要因の影響を最小限にするために、筆者らはMRI 所見に基づいて痴呆予測モデルを作成した。しかし、80歳を過ぎて高齢化した場合のデータベースの数と信頼度は必ずしも十分なものではなく、今回用いた7段階(0~6)評価においても、超高齢者の予測には saturation が生じてしまっていると思われる。このことの主たる理由は、データベース自体が外来患者を元に作成されたため、外来通院が困難になった時点でデータベースから脱落していることである。比較的良好な超高齢者のみでモデルが作られたと思われる。後述するが、初診時近辺だけのデータがある高齢者のHDSは今回の追跡データよりかなり低い。

この欠陥は、修正することがかなり困難である。多数の施設に分散して処遇されるようになった重度痴呆者を追跡し続けたり、同一条件でテストしたりすることは難しい。そもそも重度の痴呆を正確に数量化しうるモデルや手法もないのである。知的機能検査と行動評価尺度を、統計的にどう連結するかというような問題となろう。むしろ本研究のような課題に対しては、上下限ともに saturation せずに正常時から長期追跡に使用できる、有効範囲の広いテストバッテリーの開発が望まれる。

またさらに実際的な問題を付言すれば、超高齢痴呆者では高度の難聴や白内障、意欲低下などが高率に生じているため、HDSなどのテスト自体が不正確になるのは避けがたい。

これらの点を考慮すれば、今回の結果で、介入当初にみられたモデルとの乖離幅が、十年以上たっても平均値としてはほぼ保たれていたということは、それなりに重要な所見であるかもしれない。現在の外来診療で出来ることはほぼすべて行った上でのデータであるから、高血圧や高脂血症の治療方法がさらに進歩しないかぎり、さらなる予後改善はむずかしいだろう。

モデルの計算では、65歳から主要な危険因子を制御したとして、本格的な痴呆に入る年齢を4-5年間遅れさせることができる。さらに顕著な効果を上げるには、出来るだけ若い時点からの介入が必要である。今後はさらに追跡を続けてこの課題を実証したい。

第三に、精神機能評価尺度の脆弱さとその対策について考察する。

日常生活能力とHDSとが乖離する問題についてははじめにも述べたが、特に教師などの知的職業に就いていたものでは、HDSがいつまでも高めに維持される傾向が目立つ者があり、また抑うつやせん妄などの精神症状が軽度に長く残存していたときには、安定しているように見えても、後になってHDSが高得点化することがある。これらの問題に対してはいかなる評価尺度も完全ではあり得ず、得られた得点をそのまま使用することには大きな問題がある。

従って、本研究では明らかな矛盾や不正確が推測される事例は集計から除外し、さらに生活能力を加味した精神機能の総合

評価グレード(Gr)を設定して、この Gr によって経過を比較した。HDS との対応関係は、HDS を 5 点幅に階層化すれば、ほぼ矛盾なく整理できたが、それでも修正を要した例があったことは前述した。

(2) 今回の結果の解釈について

次に、表 2 の結果の意味するところを考察する。我々の治療的介入によって、平均 66.6 ± 6.5 歳から始まる約 12 年間の間に、HDS は平均 4.2 点の低下にとどまり、また我々の設定した痴呆 Gr では 1.1 Gr の低下であった(Gr 2 → Gr 3)。これを上記の予測モデルから求められる非介入時の予想低下率と比較すれば、平均 0.2 Gr の介入効果があったことになる。これは HDS に当てはめれば約 1 点にすぎず、大きなものとはいえないが、前述のごとく予測モデル自体が 80 歳以上の高齢者では一般の平均よりかなり高めに設定されていることを考慮すれば、実際には相当大きな効果を持ったものと思われる。

別の言い方をすれば、ほぼ男性の平均寿命に相当する平均 78 歳の患者群が、まだ HDS 23 点を維持していると考えれば、本群は相当良好な状態に維持されてきた可能性が高い。介入時にはすでに平均 27 点にまで低下し、minimal impairment of cognition (MIC) が始まっていたのであるから、これを HDS 0.33 点/年(4/12)の低下にとどめ得たのは意味があるだろう。

ちなみに、危険因子などを考慮せずにデータベースから痴呆が疑われる患者をランダムに選び、HDS の平均値求めてみた。ここには少数ながら変性疾患の疑われる患者も含まれている。結果は、初診時 67 歳の 54 名の HDS は 22.0 ± 8.6 (Gr 3) であ

り、また 78 歳の患者 30 名(両群とも男女半数づつ)の HDS は平均 15.1 ± 8.2 点(Gr 4)であった。(87 と 88 歳の超高齢者計 14 例の初診時 HDS は 8.6 ± 5.9 点。) いずれも今回の被検者群よりも優位に低い。しかも、異なる被検者群の横断データではあるが、12 歳の年齢差(67 歳と 78 歳)で HDS 平均値に 6.9 点(22 vs. 15)の違いがあった。

これは 1 年間の平均で 0.58 (6.9/12) 点の低下に相当し、今回我々が長期追跡で観察した値の 1.76 倍である。この割合で痴呆が進行するとすれば、8.8 年後には HDS が 10 点を割ることになる。実際に、データベースにある 87 歳初診群の HDS は 7.8 ± 4.9 点であった。88～89 歳までには大部分の患者が外来通院からはずれていくという現状と矛盾しない値である。高齢者を対象とした外来の全般的印象も、これに近いと思われる。

他方、HDS が 20 点を切るまでは通常の家事労働は何とか維持できることが多いから、今回集計した長期追跡群については、この低下率(0.33 点/年)が保たれば、平均 88 歳(米寿)まで本格的な介護には頼らなくてもすむことになる。

このレベルは研究当初から我々が目指していた目標であるが、むろんすべての者でこれを達成することは難しい。表 2 の被検者中でも、既に 3 名は 80 歳前後で既に HDS 10 点以下となり、介護に頼っている。現在の我々のレベルでは、統計的な扱いはできても、これらの者を個別に正確に予測することは困難であり、やはり出来るだけ早期から危険因子を制御することが重要である。

E. 結論

本研究は、生活習慣病の管理が痴呆の進展を予防することを実際の長期介入によって示そうとしたものである。対照群の設定が困難なために、統計的手法からモデルを作成して、その予測値からの乖離の幅と方向とで介入効果を判定しようとした。方法論的にはまだ改善すべき点が残されているが、一応は介入効果はあったという結論を示唆することができた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- a. 苗村育郎、菅原純哉；T2 high intensity 所見の原因はさまざまに脳血管病変以外の病巣も多い—脂質関連の所見を中心に. *Cognition and Dementia* 2:327-335, 2003
- b. 苗村育郎、菅原純哉、後藤優子、武村尊生；物忘れ外来のための予備知識—痴呆と飲酒. *精神科治療学*17:315-325, 2002
- c. 苗村育郎、菅原純哉；脳血管うつ状態の危険因子. 小林祥泰 編著「脳血管うつ状態の病体と診療」pp. 47-64, メディカルレビュー社, 2001

2. 学会発表

- a. 苗村育郎；高脂血症と痴呆. 第16回東北老年機能障害研究会 2002, 仙台
- b. 苗村育郎、武村尊生、菅原純哉、他；インターネットを用いた自殺予防のためのメンタルチェックシステム. 第69回秋田県医学会総会 2001, 秋田
- c. 苗村育郎；アルコール依存と脳障害. 第53回日本心身医学会東北地方会

2001, 青森

G. 関連する先行論文

1. 苗村育郎、阿部清子、菱川泰夫；痴呆の危険因子としての高血圧の疫学的検討—痴呆群の層別とロジスティック解析の問題点—. *精神医学* 41:275-281, 1999
2. 苗村育郎、菱川泰夫；高脂血症の脳障害(2)—白質障害と痴呆化の危険度の推定. *精神医学* 41:147-152, 1999
3. 苗村育郎；生活歴とMRI データベースに基づく痴呆予測システム—ロジスティックモデルを用いた統計的手法とその精度. *精神医学* 41:1051-1060, 1999
4. 菅原純哉 苗村育郎；海馬および側頭萎縮と高血圧の関係についての画像疫学的検討. *精神医学* 41:505-512, 1999
5. 苗村育郎；危険因子研究の現状—痴呆の危険因子と統計モデル—. *老年精神医学雑誌* 11:599-608, 2000
6. 苗村育郎；精神疾患への画像診断の応用—アルコール関連脳障害. *臨床精神医学講座* S10. pp. 511-525, 中山書店 2000

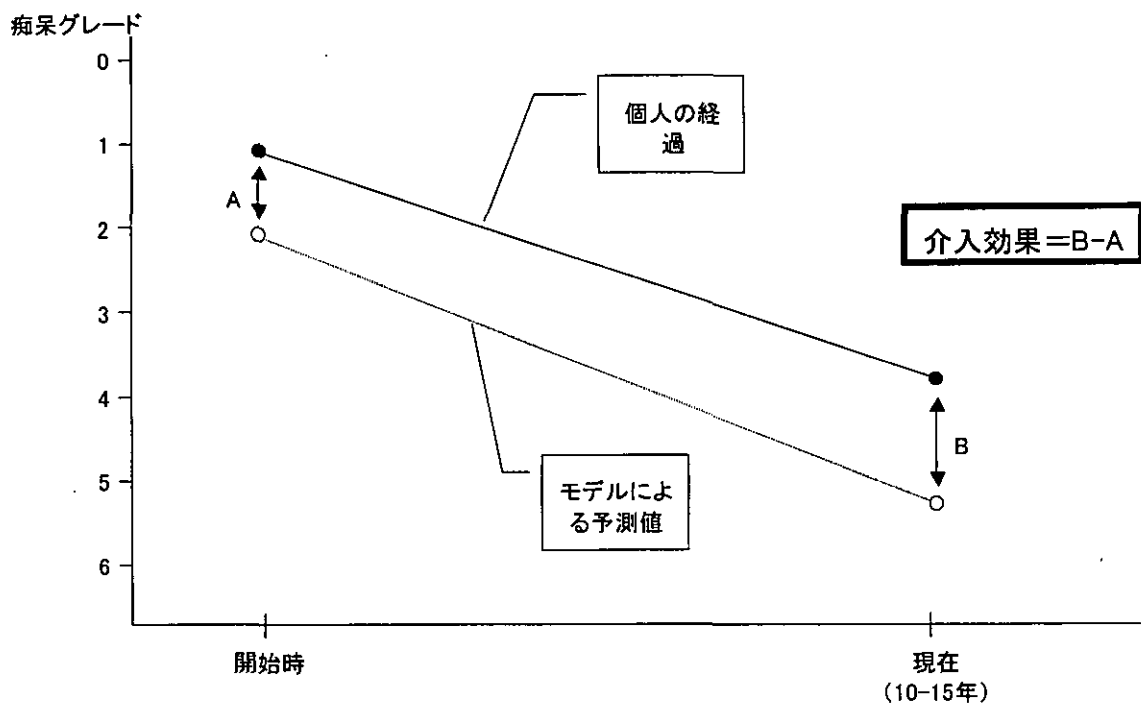


図1. 研究デザイン

| 痴呆グレード | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---------|-----|------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|
| HDS の目安 | >30 | >=30 | >30, >=25 | >25, >=20 | >20, >=15 | >15, >=10 | >10, >=5 |

表1. 脳障害予測モデルにおける痴呆グレード(0~6)と長谷川式痴呆スケール(HDS)との対応

| 症例番 | 性別 | 現年齢 | 開始年齢 | 経過年 | 基礎障害 | 開始時HDS | 現在HDS | 開始時Gr | 現在Gr | 開始時予測Gr | 現在予測Gr | 開始時Gr差 | 現在のGr差 | 両時点のGr差 |
|-----|----|------|------|------|-----------------|--------|-------|-------|------|---------|--------|--------|--------|---------|
| 1 | M | 67 | 55 | 13 | AL,HL,HT,DM,BT | 26 | 28 | 2 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 1 |
| 2 | M | 68 | 53 | 15 | AL,HT,HL | 30 | 28 | 1 | 2 | 2 | 4 | 1 | 2 | 1 |
| 3 | M | 68 | 57 | 10 | AL,HT,OB | 30 | 27 | 1 | 2 | 3 | 4 | 2 | 2 | 0 |
| 4 | M | 69 | 55 | 15 | HL,OB | 28 | 25 | 2 | 2 | 1 | 2 | -1 | 0 | 1 |
| 5 | M | 73 | 62 | 12 | HL,BT,OB | 24 | 20 | 3 | 3 | 2 | 4 | -1 | 1 | 2 |
| 6 | M | 74 | 65 | 10 | AL,HT,HL,TIA | 30 | 23 | 3 | 4 | 5 | 6 | 2 | 2 | 0 |
| 7 | M | 75 | 66 | 10 | HT | 30 | 30 | 0 | 1 | 2 | 4 | 2 | 3 | 1 |
| 8 | M | 76 | 66 | 11 | AL,DM,MK | 25 | 27 | 3 | 4 | 3 | 4 | 0 | 0 | 0 |
| 9 | M | 77 | 68 | 10 | AL,BT | 28 | 25 | 2 | 2 | 4 | 4 | 2 | 2 | 0 |
| 10 | M | 78 | 64 | 15 | HT,OB,DM,K | 30 | 28 | 1 | 2 | 4 | 5 | 3 | 3 | 0 |
| 11 | M | 78 | 67 | 12 | AL | 20 | 24 | 3 | 3 | 4 | 5 | 1 | 2 | 1 |
| 12 | M | 78 | 69 | 10 | AL,HT,OB,K | 25 | 18 | 2 | 4 | 5 | 6 | 3 | 2 | -1 |
| 13 | M | 79 | 67 | 13 | HT | 30 | 24 | 1 | 3 | 2 | 5 | 1 | 2 | 1 |
| 14 | M | 79 | 69 | 11 | MK,CT | 29 | 17 | 2 | 4 | 3 | 4 | 1 | 0 | -1 |
| 15 | M | 80 | 65 | 16 | HL | 30 | 25 | 1 | 2 | 3 | 5 | 2 | 3 | 1 |
| 16 | M | 80 | 67 | 14 | HT,AL | 30 | 28 | 1 | 2 | 4 | 6 | 3 | 4 | 1 |
| 17 | M | 82 | 73 | 10 | AL | 30 | 27 | 1 | 2 | 4 | 5 | 3 | 3 | 0 |
| 18 | M | 82 | 73 | 10 | HL | 22 | 17 | 3 | 4 | 4 | 5 | 1 | 1 | 0 |
| 19 | M | 84 | 72 | 13 | AL | 28 | 9 | 2 | 6 | 4 | 6 | 2 | 0 | -2 |
| 20 | M | 84 | 74 | 11 | HL | 25 | 22 | 2 | 3 | 3 | 4 | 1 | 1 | 0 |
| 21 | M | 84 | 74 | 11 | HT,HL,DM,MK | 29 | 22 | 2 | 3 | 4 | 5 | 2 | 2 | 0 |
| 22 | M | 85 | 72 | 14 | HT | 30 | 22 | 1 | 3 | 5 | 6 | 4 | 3 | -1 |
| 23 | M | 85 | 76 | 10 | AL,HT,HL,BT,SAH | 24 | 26 | 2 | 2 | 5 | 6 | 3 | 4 | 1 |
| 24 | M | 90 | 80 | 11 | AL,HL | 27 | 21 | 2 | 3 | 5 | 6 | 3 | 3 | 0 |
| 25 | M | 94 | 81 | 14 | AL | 26 | 19 | 2 | 4 | 5 | 6 | 3 | 2 | -1 |
| 26 | F | 70 | 56 | 15 | HT,HL,BT,OB | 30 | 28 | 0 | 2 | 2 | 3 | 2 | 1 | -1 |
| 27 | F | 70 | 60 | 11 | AL,HT | 30 | 29 | 1 | 2 | 2 | 3 | 1 | 1 | 0 |
| 28 | F | 71 | 62 | 10 | HL,K | 30 | 29 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 | -1 |
| 29 | F | 72 | 60 | 13 | HL | 28 | 28 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 | -1 |
| 30 | F | 73 | 60 | 14 | HL | 28 | 26 | 2 | 2 | 2 | 3 | 0 | 1 | 1 |
| 31 | F | 73 | 60 | 14 | HL,OB | 30 | 29 | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | -2 |
| 32 | F | 73 | 60 | 14 | HT,HL,OB, | 29 | 21 | 2 | 3 | 2 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| 33 | F | 74 | 60 | 15 | CT | 29 | 27 | 2 | 2 | 1 | 2 | -1 | 0 | 1 |
| 34 | F | 74 | 62 | 13 | HL,HT,OB | 30 | 29 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| 35 | F | 75 | 66 | 10 | HL | 19 | 23 | 2 | 3 | 2 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| 36 | F | 76 | 62 | 14 | HL | 25 | 19 | 2 | 4 | 2 | 4 | 0 | 0 | 0 |
| 37 | F | 76 | 62 | 15 | HT,HL,OB, | 29 | 24 | 2 | 3 | 2 | 4 | 0 | 1 | 1 |
| 38 | F | 76 | 66 | 11 | HL | 26 | 14 | 2 | 5 | 3 | 4 | 1 | -1 | -2 |
| 39 | F | 76 | 67 | 10 | HT | 30 | 29 | 1 | 2 | 2 | 4 | 1 | 2 | 1 |
| 40 | F | 77 | 66 | 12 | HL | 21 | 22 | 3 | 3 | 2 | 3 | -1 | 0 | 1 |
| 41 | F | 78 | 65 | 14 | HL | 29 | 28 | 3 | 2 | 4 | 5 | 1 | 3 | 2 |
| 42 | F | 78 | 67 | 12 | HT,HL,OB | 27 | 27 | 2 | 2 | 2 | 4 | 0 | 2 | 2 |
| 43 | F | 79 | 68 | 12 | HL | 28 | 28 | 2 | 2 | 2 | 4 | 0 | 2 | 2 |
| 44 | F | 81 | 70 | 12 | HL,HT,DM,CT | 26 | 17 | 2 | 4 | 3 | 5 | 1 | 1 | 0 |
| 45 | F | 82 | 73 | 10 | HL,HT,DM,MK | 27 | 17 | 2 | 4 | 4 | 5 | 2 | 1 | -1 |
| 46 | F | 83 | 72 | 12 | HT | 30 | 26 | 1 | 2 | 3 | 5 | 2 | 3 | 1 |
| 47 | F | 83 | 74 | 10 | HL,HT,IHD,CT | 23 | 24 | 3 | 3 | 4 | 5 | 1 | 2 | 1 |
| 48 | F | 84 | 73 | 12 | HL | 24 | 12 | 3 | 5 | 2 | 5 | -1 | 0 | 1 |
| 49 | F | 84 | 73 | 12 | HT,HL,OB,CT | 29 | 10 | 2 | 5 | 3 | 5 | 1 | 0 | -1 |
| 50 | F | 87 | 75 | 13 | HL,HT,OB | 22 | 8 | 3 | 6 | 4 | 6 | 1 | 0 | -1 |
| 平均 | | 77.9 | 66.6 | 12.2 | | 27.3 | 23.1 | 1.8 | 2.9 | 3.0 | 4.3 | 1.2 | 1.4 | 0.2 |
| SD | | 5.9 | 6.5 | 1.8 | | 3.0 | 5.7 | 0.8 | 1.2 | 1.1 | 1.2 | 1.2 | 1.3 | 1.0 |

表2. 長期追跡における痴呆Gradeの変化と予測モデルとの差

・ Gr は痴呆グレード、HDS は長谷川式痴呆スケールを示す。

・ 「両時点の差」 = 「現在の Gr 差」 (現在の予測 Gr と実際の Gr の差) - 「開始時 Gr 差」 (開始時点の予測 Gr と実際の Gr の差)

・ AL : アルコール過飲、BT : 頭部外傷、CT : 白内障、DM : 糖尿病、HL : 高脂血症、HT : 高血圧
IHD : 虚血性心疾患、K : 悪性新生物、MK : 消化器系癌、OB : 肥満、SAH : くも膜下出血

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

【 雑 誌 】

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|--|-------------------------------|-----|-----------|------|
| Ohkubo T, Sakasegawa Y, Asada T, Kinoshita T, Goto Y, Kimura H, Mizusawa H, Hachiya NS, Kaneko K. | Absence of association between codon 129/219 polymorphisms of the prion protein gene and Alzheimer's disease in Japan. | Ann Neurol | 54 | 553-554 | 2003 |
| Matsuda H, Ohnishi T, Asada T, Zhi-jie Li, Kanetaka H, Imabayashi E, Tanaka F, Nakano S. | Correction for partial-volume effects on brain perfusion SPECT in healthy men. | J Nucl Med | 44 | 1243-1252 | 2003 |
| Tanaka N, Kinoshita T, Asada T, Ohashi Y. | Log-linear models for assessing gene-age interaction and their application to case-control studies of the apolipoprotein E (apoE) gene in Alzheimer's disease. | J Hum Genet | 48 | 520-524 | 2003 |
| Tsuboi Y, Kakimoto K, Nakajima M, Akatsu H, Yamamoto T, Ogawa K, Ohnishi T, Daikuhara Y, Yamada, T | Increased hepatocyte growth factor level in cerebrospinal fluid in Alzheimer's disease. | Acta Neurol Scand | 107 | 81-86 | 2003 |
| Ikeda M, Fukuhara R, Shigenobu K, Hokoishi K, Maki N, Nebu A, Komori K, Tanabe H | Dementia associated mental and behavioural disturbances in elderly people in the community: findings from the first Nakayama study | J Neurol Neurosurg Psychiatry | 75 | 146-148 | 2004 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|---|----------------------------|-------|---------|-------|
| 矢富 直美 | MCIを対象とした介入研究の実行可能性 | Geriatric Medicine | 40(3) | 345-350 | 2003 |
| Shirayama M, Shirayama Y, Iida H, Kato M, Kajimura N, Watanabe T, Sekimoto M, Shirakawa S, Okawa M, Takahashi K | The psychological aspects of patients with delayed sleep phase syndrome(DSPS) | Sleep Medicine | 4 | 427-433 | 2003 |
| 白川修一郎、田中秀樹、山本由華吏、駒田陽子、水野康 | 高齢者における睡眠障害と認知機能および睡眠改善技術 | 精神保健研究 | 49 | 89-95 | 2003 |
| Jabasini, M., Xu, F., Dang, F., Shinka, T., Nakahori, Y., Baba, Y. | Range of separation of potential tool for bioseparation, Microchip electrophoresis system, for DNA polymorphisms on the Y chromosome. | Analytical Sciences | 19 | 175-176 | 2003 |
| 山本浩継, 湯浅京子, 勢井雅子, 田村隆教, 野村以徂子, 中堀豊 | 老人保健施設における痴呆重症度と要介護認定の関連 | 四国公衆衛生学会雑誌 | 49 | 158-162 | 平成16年 |
| Shiseki K, Itoda M, Saito Y, Nakajima Y, Maekawa K, Kimura H, Goto Y, et al. | Five Novel Single Nucleotide Polymorphisms in the EPHX1 Gene Encoding Microsomal Epoxide Hydrolase. | Drug Metabol. Pharmacokin. | 18(2) | 150-153 | 2003 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|-----------|---|---------------------------|----|---------|------|
| 苗村育郎、菅原純哉 | T2 high intensity所見 の原因は様々で脳血管 病変以外の病巣も多い -脂質関連の所見を中 心に | Cognition and Dementia | 2 | 327-335 | 2003 |
| | | | | | |
| | | | | | |