

群と「散歩・体操」群では、有意な相違がみられないことが報告されている。これらの結果から、本研究における「散歩・体操習慣」は体力に影響しない強度と判断し、身体活動の強度を一定レベル以上にするため「運動習慣」には含まずに解析を行った。

また、運動の内容であるが、1992年の運動の内容は87%がゲートボールであり、半数が週に2～4日の運動頻度であると報告されている³¹⁾。このように、本研究の運動は、種目、強度、頻度ともに一定ではないが、運動の効果が確認され、長期的な運動の継続がその後の心拍数の増加を抑制したことが考えられる。

V. 結 語

本研究の結果、女性のみで長期的な運動の継続はその後の心拍数に影響し、運動の効果は比較的長期にわたり持続することを示していた。地域に在住する高齢者を対象にした健康促進活動の展開には、運動は欠かせない取り組みの一つである。本研究の結果は、心拍数を指標とした高齢期の健康の維持には運動が重要であることを再現し、高齢期の健康の維持には運動を積極的に取り入れていくことの重要性を示すものであった。また一方で、女性で認められた運動の効果が男性ではみられないことから、男性高齢者においては一定強度以上の運動実施が必要であることが考えられた。本研究で得られた心拍数を指標とした運動習慣の影響については、今後介入研究により検証していく必要がある。

謝 辞

本研究は東京都老人総合研究所プロジェクト「中年からの老化予防総合的長期追跡研究」の一環として行われた。本研究の実施にあたり秋田県南外村の皆様、また、東京都老人総合研究所疫学・福祉・政策研究グループ、地域保健研究グループの方々、他関係者各位に感謝申し上げます。

(受理日 平成17年5月16日)

参 考 文 献

- 1) 杉浦美穂, 長崎 浩, 古名丈人, 奥住秀之, 地域高齢者の歩行能力—4年間の縦断変化—, 体力科学, (1998), 47, 443-452.
- 2) Takao Suzuki, Hideyo Yoshida, Hunkyung Kim, Walking speed as a good predictor for maintenance of I-ADL among the rural community elderly in Japan : A 5-year follow-up study from TMIG-LISA. *Geriatrics and Gerontology International*, (2003), 3, S1-S82.
- 3) Strath SJ, Swartz AM, Bassett DR Jr, O'Brien WL, King GA, Ainsworth BE. Evaluation of heart rate as a method for assessing moderate intensity physical activity. *Med Sci Sports Exerc.* (2000), 32, S465-70.
- 4) American College of Sports Medicine Position Stand. The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness, and flexibility in healthy adults. *Med Sci Sports Exerc.* (1998), 30, 975-91.
- 5) Seccareccia F, Pannozzo F, Dima F, Minoprio A, Menditto A, Lo Noce C, Giampaoli S. Heart rate as a predictor of mortality : the MATISS project. *Am J Public Health.* (2001), 91, 258-63.
- 6) Fujiura Y, Adachi H, Tsuruta M, Jacobs DR Jr, Hirai Y, Imaizumi T. Heart rate and mortality in a Japanese general population : an 18-year follow-up study. *J Clin Epidemiol.* (2001), 54, 495-500.
- 7) Kado DM, Lui LY, Cummings SR ; Study Of Osteoporotic Fractures Research Group. Rapid resting heart rate : a simple and powerful predictor of osteoporotic fractures and mortality in older women. *J Am Geriatr Soc.* (2002), 50, 455-60.
- 8) Benetos A, Thomas F, Bean K, Albaladejo P, Palatini P, Guize L. Resting heart rate in older people : a predictor of survival to age 85. *J Am Geriatr Soc.* (2003), 51, 284-5.
- 9) Chang M, Havlik RJ, Corti MC, Chaves PH, Fried LP, Guralnik JM. Relation of heart rate at rest and mortality in the Women's Health and Aging Study. *Am J Cardiol.* (2003), 1, 1294-9.
- 10) Perk G, Stessman J, Ginsberg G, Bursztyn M. Sex differences in the effect of heart rate on mortality in the elderly. *J Am Geriatr Soc.* (2003), 51, 1260-4.
- 11) Benetos A, Rudnichi A, Thomas F, Safar M, Guize L. Influence of heart rate on mortality in a French population : role of age, gender, and blood pressure. *Hypertension.* (1999), 33, 44-52.
- 12) Reunanen A, Karjalainen J, Ristola P, Heliovaara M, Knekt P, Aromaa A. Heart rate and mortality. *J Intern Med.* (2000), 247, 231-9.
- 13) Yamamoto K, Miyachi M, Saitoh T, Yoshioka A, Onodera S. Effects of endurance training on resting and post-exercise cardiac autonomic control. *Med Sci Sports Exerc.* (2001), 33, 1496-502.
- 14) Wilmore JH, Stanforth PR, Gagnon J, Rice T, Mandel S, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Bouchard C. Heart rate and blood pressure changes with endurance training : the HERITAGE Family Study. *Med Sci Sports Exerc.* (2001), 33, 107-16.
- 15) A. Levy WC, Cerqueira MD, Harp GD, Johannessen KA, Abrass IB, Schwartz RS, Stratton JR. Effect of endurance exercise training on heart rate variability at rest in healthy young and older men. *Am J Cardiol.*

- (1998), 15, 1236-41.
- 16) 山元健太, 高橋康輝, 吉岡 哲, 小野寺 昇, 宮地元彦, 持久的トレーニングに伴う安静時徐脈と自律神経系調節との関係, 体力科学, (2001), 50, 613-624
 - 17) Leicht AS, Allen GD, Hoey AJ. Influence of intensive cycling training on heart rate variability during rest and exercise. *Can J Appl Physiol.*(2003), 28, 898-909.
 - 18) Gregoire J, Tuck S, Yamamoto Y, Hughson RL. Heart rate variability at rest and exercise : influence of age, gender, and physical training. *Can J Appl Physiol.* (1996), 21, 455-70.
 - 19) 柴田 博, 鈴木隆雄, 下中順子, 中年からの老化予防プロジェクト(TMIG-LISA)の概要, 中年からの老化予防・総合的長期追跡研究(TMIG-LISA), 東京都老人総合研究所, (1997), 9-21.
 - 20) 古名丈人, 長崎 浩, 伊藤 元, 橋詰 謙, 衣笠 隆, 丸山仁司, 都市および農村地域における高齢者の運動能力, 体力科学, (1995), 44, 347-356.
 - 21) 古谷野 巨, 柴田 博, 中里克治, 芳賀 博, 須山靖男, 地域老人における活動能力の測定—老研式活動能力指標の開発—, 日本公衆衛生雑誌, (1987), 3, 109-114.
 - 22) Gillum RF. Epidemiology of resting pulse rate of persons ages 25-74—data from NHANES 1971-74. *Public Health Rep.*(1992), 107, 193-201.
 - 23) Monahan KD, Dinunno FA, Tanaka H, Clevenger CM, DeSouza CA, Seals DR. Regular aerobic exercise modulates age-associated declines in cardiovagal baroreflex sensitivity in healthy men. *J Physiol.* (2000), 1, 263-71.
 - 24) Umetani K, Singer DH, McCraty R, Atkinson M. Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate : relations to age and gender over nine decades. *J Am Coll Cardiol.*(1998), 1, 593-601.
 - 25) Tasaki H, Serita T, Irita A, Hano O, Iliev I, Ueyama C, Kitano K, Seto S, Hayano M, Yano K. A 15-year longitudinal follow-up study of heart rate and heart rate variability in healthy elderly persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.*(2000), 55, 744-9.
 - 26) Marshall P, Al-Timman J, Riley R, Wright J, Williams S, Hainsworth R, Tan LB. Randomized controlled trial of home-based exercise training to evaluate cardiac functional gains. *Clin Sci.*(2001), 101, 477-83.
 - 27) Gerhardt U, Hans U, Hohage H. Influence of smoking on baroreceptor function : 24 h measurements. *J Hypertens.*(1999), 17, 941-6.
 - 28) McVeigh GE, Morgan DJ, Finkelstein SM, Lemay LA, Cohn JN. Vascular abnormalities associated with long-term cigarette smoking identified by arterial waveform analysis. *Am J Med.*(1997), 102, 227-31.
 - 29) Laustiola KE, Kotamaki M, Lassila R, Kallioniemi OP, Manninen V. Cigarette smoking alters sympathoadrenal regulation by decreasing the density of beta 2-adrenoceptors. A study of monitored smoking cessation. *J Cardiovasc Pharmacol.*(1991), 17, 923-8.
 - 30) Srivastava R, Blackstone EH, Lauer MS. Association of smoking with abnormal exercise heart rate responses and long-term prognosis in a healthy, population-based cohort. *Am J Med.*(2000), 109, 20-6.
 - 31) 衣笠 隆, 長崎 浩, 地域高齢者の余暇身体活動と健康状態及び機能的状態との関連, 中年からの老化予防・総合的長期追跡研究(TMIG-LISA), 東京都老人総合研究所, (1997), 59-72.

高齢者と難聴

—疫学調査の結果から—



内田育恵

うちだ やすえ
内田育恵 国立長寿医療センター耳鼻咽喉科

〔略 歴〕 1990年 大阪医科大学医学部卒業、1993年 名古屋大学医学部耳鼻咽喉科医員、97年 国立療養所中部病院長寿医療研究センター疫学研究部流動研究員、99年 名古屋大学医学部耳鼻咽喉科助手、2001年より現職。専門分野は高齢者の難聴・補聴、医学博士



下方浩史

しもかた ひろし
下方浩史 国立長寿医療センター疫学研究部長

〔略 歴〕 1977年 名古屋大学医学部卒業、82年同大学大学院医学研究科修了、同大学医学部老年科医員、90年 広島大学原爆放射能医学研究所助教授、96年より現職。専門分野は老年医学、疫学



加齢の疫学研究

疫学とは、一定の集団の中における疾患の分布や頻度に注目し、その実態を明らかにして、ある疾患に罹りやすい人と罹りにくい人がいるのはなぜかを究明しようとする医学の一分野である。

国立長寿医療センターでは、1997年11月より老化の過程の経時的観察を目的として「老化に関する長期縦断疫学研究 (National Institute for Longevity Sciences - Longitudinal Study of Aging)」(以下NILS-LSA)を行っている。この研究では、周辺の地域住民のうち40から70歳代の無作為に選び出された2,000名以上の男女の参加協力を得て、身体および生活、心理面にわたる数千項目の調査を2年に一度ずつ行い、加齢に伴う変化を多角的に観察している。



中高年者の聴力

1997年11月から1999年3月にNILS-LSAに参加した1,130名のうち、過去に耳の病気をしたことがないと答えた936名の聴力を図1に示す¹⁾。年齢が高くなるにつれ、周波数8000Hzといった高い音域から聞こえの力が落ちてくる。聴力の低下は、加齢に伴い徐々に4000Hz、2000Hzと中音域にも広がって見られるようになり、両側性で左右同程度に現れることが多い。同世代の男女間で比較すると、男性

のほうが聴力障害が顕著である。

年代間の聴力の推移を調査した各国の疫学研究では、一般的に、会話に必要な音が多く分布する500Hzから4000Hzの、3周波数または4周波数の聴力レベル平均値が25dBを超えると、難聴と定義している²⁾。聴力の障害が、会話に必要な音域に及ぶようになると、日常生活の中で支障が出てくる。図1からもわかるように、年代が高くなるにつれ、聴力検査結果から定義される難聴者の割合が増える。



自分の聞こえに対する意識

では、自分自身の聞こえの力をどのように評価しているのだろうか。NILS-LSAに参加した40歳代から70歳代の男女2,150名に、「自分で聞こえが悪いと思いますか?」という設問に、「思う」、「たまに思う」、「思わない」の3つの選択肢から選んで回答してもらった(図2)³⁾。その結果、「思う」と答えた人は男女ともに、年齢が高くなるに従って段階的に増加し、70歳代では男性27%、女性19%、「たまに思う」と回答した人を含めると、70歳代では男性で60%、女性で51%が、自分の聞こえが悪いと感じることがあるという結果であった。注目すべきことは、40歳代でも「たまに思う」という回答群を含めると、男女とも3人に1人以上が、自分の聞こえが悪いと感じていたことである。

ここで、自分自身の聞こえに対する評価は、聴力検査結果を反映するものかどうかを検討してみた。前述の「自分で

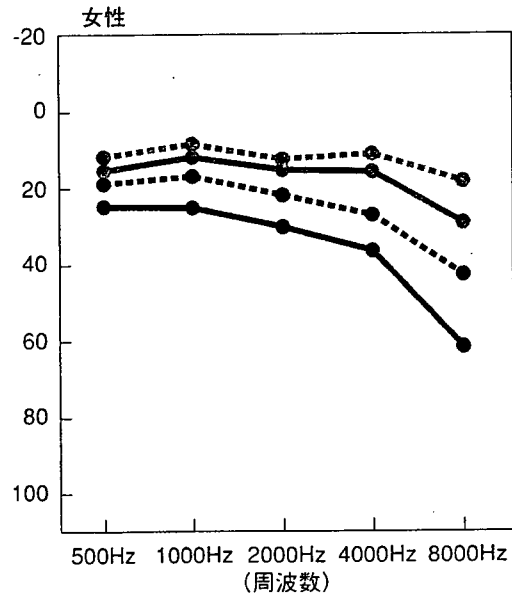
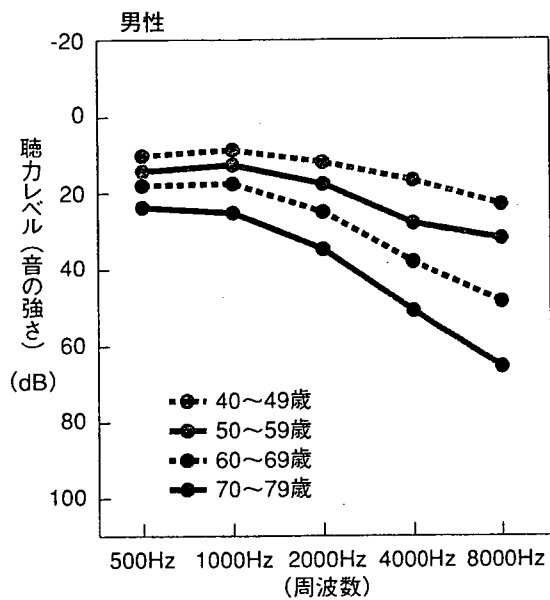


図1 耳疾患の既往のない中高年男女の聴力

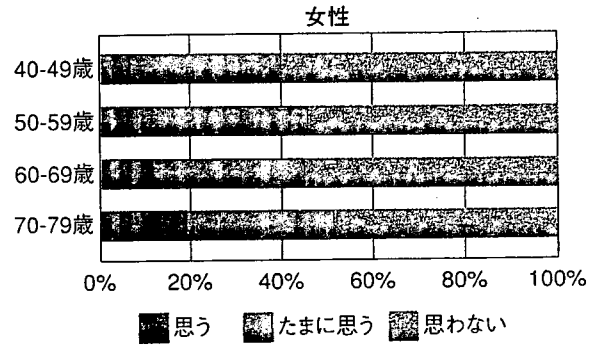
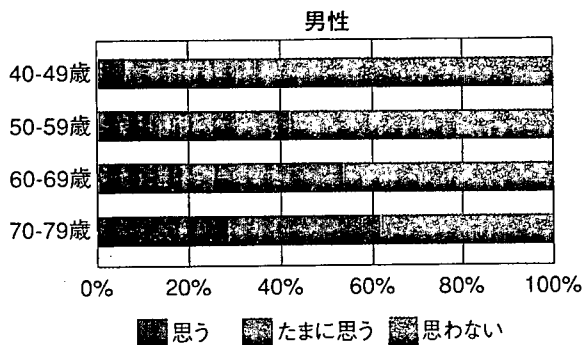


図2 「自分で聞こえが悪いと思いますか?」という設問に対する年代別の回答

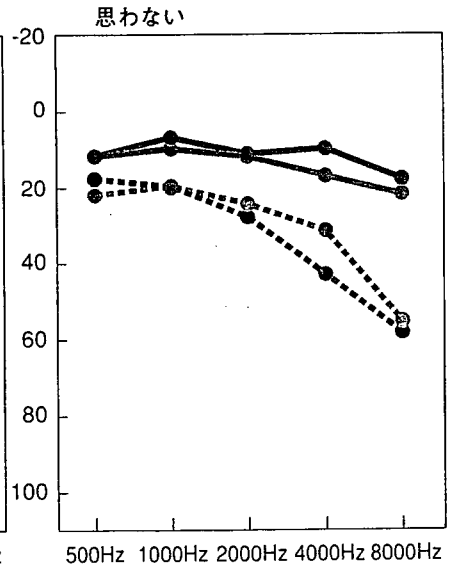
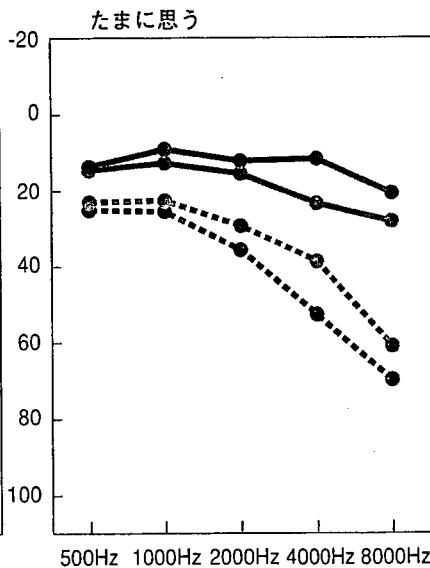
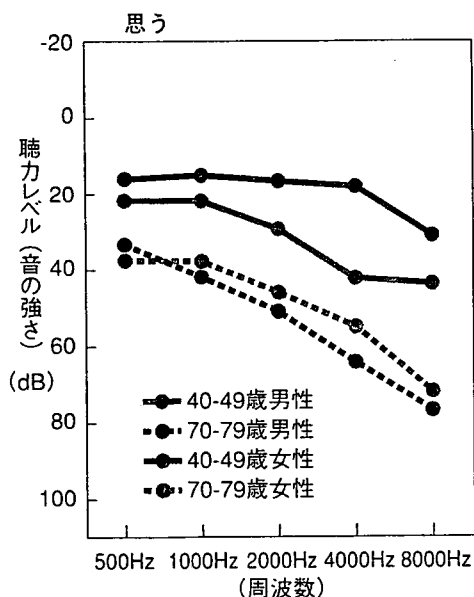


図3 「自分で聞こえが悪いと思いますか?」という設問に対する回答別の聴力

聞こえが悪いと思いますか?という設問に対する回答別の聴力を図3に示す(グラフの複雑化を避け40歳代と70歳代のみを呈示)。同じ性、年齢群で比較すると、「思う」、「たまに思う」、「思わない」の3つの回答群間の聴力には有意な

差があった。例として40歳代男性の「思う」と答えた群の聴力は、「思わない」と答えた群の聴力より明らかに悪く、聴力の自己評価は実際の聴力の状態をおおむね反映するものであると考えられた。ただし、年代間で比較すると、自分

の聞こえは悪いと思わないと答えた群でも、回答者の年代により、聴力に大きな差が認められた。同様に同じ回答をした同じ年齢群でも、男女間では聴力に差が認められた。

興味深いことに、40歳代女性の「思う」と答えた群の聴力より、「思わない」と答えた70歳代の聴力のほうが有意に悪いといった、逆転現象が認められた。すなわち、同等の聴力を基準に考えると、高年齢群では低年齢群に比べて、また同様に男性では女性に比べて、自身の聴力低下を軽く評価する傾向が見られた。高年齢群や男性における聴力障害の過小評価は、口頭によるコミュニケーションの需要が相

対的に少ないことに起因するかもしれない。しかし、過小評価は補聴などのリハビリテーションやトレーニングの敬遠に結びつき、結果として難聴者の、社会や家族からの孤立という状況を生む可能性がある。



老人性難聴のリスクになりうる要因

加齢に伴ってみられる聴力障害の成因については、古くから諸説が論じられている。遺伝学的要因、騒音暴露、生活様式(栄養、飲酒、喫煙、運動など)、疾患的要因などの、

表 難聴に関与する各要因のオッズ比

オッズ比は、その要因がある人はない人に比べて、何倍各条件の難聴になりやすいかを示す倍率
 解析した要因：年齢、高血圧、高脂血症、糖尿病、虚血性心疾患、腎疾患、肝疾患、耳疾患、喫煙、騒音職場での就労
 本解析で用いた難聴の定義：各条件の周波数平均聴力レベルが40dB以上
 低音3周波数：125, 250, 500Hz
 高音3周波数：2000, 4000, 8000Hz
 会話音域4周波数：500, 1000, 2000, 4000Hz

	難聴の条件	対象数		有意な要因とそのオッズ比 (括弧内は95%信頼区間)			
		難聴あり	難聴なし				
男性	低音3周波数の片耳の難聴	72	613	年齢 1.12 (1.08-1.16)	糖尿病 2.29 (1.12-4.69)	耳疾患 5.69 (3.17-10.21)	騒音職場 3.48 (1.99-6.10)
	高音3周波数の片耳の難聴	300	385	年齢 1.17 (1.14-1.20)		耳疾患 1.68 (1.07-2.64)	騒音職場 2.10 (1.37-3.24)
	会話音域4周波数の片耳の難聴	120	565	年齢 1.15 (1.12-1.19)	糖尿病 2.42 (1.27-4.60)	耳疾患 3.25 (1.92-5.49)	騒音職場 3.00 (1.84-4.89)
	低音3周波数の両耳の難聴	24	661	年齢 1.17 (1.09-1.25)	虚血性心疾患 3.8 (1.32-10.97)		騒音職場 3.84 (1.53-9.62)
	高音3周波数の両耳の難聴	194	491	年齢 1.17 (1.14-1.20)			騒音職場 2.38 (1.52-3.72)
	会話音域4周波数の両耳の難聴	59	626	年齢 1.28 (1.20-1.37)	糖尿病 3.67 (1.62-8.31)	耳疾患 2.42 (1.15-5.12)	騒音職場 5.41 (2.68-10.94)
女性	低音3周波数の片耳の難聴	73	589	年齢 1.11 (1.08-1.15)		耳疾患 3.7 (2.09-6.53)	
	高音3周波数の片耳の難聴	185	477	年齢 1.14 (1.11-1.17)		耳疾患 2.58 (1.62-4.11)	騒音職場 4.30 (2.54-7.28)
	会話音域4周波数の片耳の難聴	77	585	年齢 1.13 (1.09-1.17)		耳疾患 4.32 (2.39-7.82)	騒音職場 3.79 (2.07-6.95)
	低音3周波数の両耳の難聴	19	643	年齢 1.27 (1.15-1.41)	腎疾患 5.90 (1.17-29.73)		
	高音3周波数の両耳の難聴	110	552	年齢 1.17 (1.13-1.21)	糖尿病 3.03 (1.33-6.94)	耳疾患 1.89 (1.08-3.31)	騒音職場 3.94 (2.22-6.98)
	会話音域4周波数の両耳の難聴	27	635	年齢 1.13 (1.20-1.49)		耳疾患 3.66 (1.28-10.45)	騒音職場 4.49 (1.68-12.03)

内因、外因が複雑に相互関与した結果、高齢期の聴力障害という形で現れるのではないかと考えられている。

われわれは、加齢および全身性基礎疾患と純音聴力レベルで表される聴力障害との関連を、NILS-LSAに2000年4月から2001年9月までの間に参加した、41歳から82歳までの参加者1,347名を対象とし検討した³⁾。年齢、高血圧の有無、高脂血症の有無、糖尿病の有無、虚血性心疾患の有無、腎疾患の有無、肝疾患の有無、耳疾患の有無、喫煙習慣の有無、騒音職場就労歴の有無の10項目の要因が、難聴の有無にいかに関与するかを解析した(表)。

年齢については、男性、女性ともに、難聴のすべての条件において、10歳年齢が上昇するごとに、1.11倍から1.28倍難聴になりやすいことが示された。6種の全身性基礎疾患の中で、難聴への影響が統計学的に有意であった疾患は、糖尿病、虚血性心疾患、腎疾患であった。糖尿病は、男性、女性ともに難聴に有意に関与していた。虚血性心疾患をもつ男性は、ない男性に比べて低音3周波数の両耳の難聴である危険性が3.8倍高まる。腎疾患は、女性の低音3周波数の両耳の難聴である危険性を5.9倍高めることが示された。そのほかに聴力障害への影響が考えられる要因として、耳疾患の有無や騒音職場就労歴が、表に見られるように複数の難聴条件で有意に影響を示していた。

過去の報告では、全身性基礎疾患のうちいくつかの疾患と聴力障害の関連について、基礎的、臨床的なアプローチでの検討が試みられてきた。糖尿病の聴力障害に対する病理学的機序としては、聴神経障害と微小血管傷害、その両者の混在が考えられている。循環器系疾患と聴力障害の関連については、米国フラミンガムの大規模疫学調査⁴⁾において、女性で心循環器系発作の出現と、とくに低周波数領域の聴力障害の間に有意な関係があることが示された。その機序として、微小血管傷害が内耳血管条の萎縮を引き起

こすとの考察がなされている。腎疾患が聴力障害に及ぼす影響としては、腎機能障害が耳毒性薬物の排泄を低下させ、薬剤性のストレスを強調する可能性が指摘されている。

難聴は、高齢期に見られる最も一般的な感覚障害の一つであるが、障害の程度には顕著な個人差が認められる。NILS-LSAで聴力測定を行うことができた70歳以上の参加者540名のうち、約4%の24名において、500、1000、2000、4000、8000Hzの5周波数すべての聴力レベルが25dB以内に保たれていた。高齢期まで聴力を良好に維持することは、現実に可能であることが示された。

聴力の加齢変化のしくみと遺伝的要因の関与について、Karlssonら⁵⁾は、36歳から80歳の557組の双子の聴力を解析して、65歳以上の年齢群では高音域の難聴について、個人差のおおむね半分は遺伝的要因に起因し、残りの半分は環境的要因によるとした。この後天的要因、環境的要因が一つずつでも解明できれば、聴力保存のための対策を講じることが可能となる。今後の調査研究の課題である。

<参考文献>:

- 1) Uchida Y, Nomura H, Itoh A, Nakashima T, Ando F, Niino N, Shimokata H.: The Effects of Age on Hearing and Middle Ear Function. J Epidemiol 2000; Suppl 10: S1-7
- 2) Uchida Y, Nakashima T, Ando F, Niino N, Shimokata H.: Prevalence of self-perceived auditory problems and their relation to audiometric thresholds in a middle-aged to elderly population. Acta Otolaryngol 2003; 123 (5): 618-626.
- 3) 内田 育恵, 中島 務, 新野 直明, 安藤 富士子, 下方 浩史: 加齢および全身性基礎疾患の聴力障害に及ぼす影響 Otology Japan 2004; 14 (5): 708-713.
- 4) Gates GA, Cobb JL, D'Agostino RB, Wolf PA.: The relation of hearing in the elderly to the presence of cardiovascular disease and cardiovascular risk factors. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1993; 119: 156-161.
- 5) Karlsson KK, Harris JR, Svartengren M.: Description and primary results from an audiometric study of male twins. Ear Hear 1997; 18: 114-120.

＜シンポジウム 2—1＞痴呆症の新たな治療戦略

治療—オーバービュー

中川 正法

(臨床神経, 45 : 857—860, 2005)

Key words : 痴呆症, 治療, 薬物療法, 非薬物療法

はじめに

わが国は超高齢化社会に向かっており, 10年後には4人に1人が65歳の高齢者になり, それにともない痴呆症(認知症)患者も急速に増加することが予想されている。したがって, 痴呆症の克服は国民的課題であるといえる。本稿では, アルツハイマー病(AD)を中心に痴呆症の治療について概説し, 「痴呆症は治療の時代へ」ということを強調したい。

総合的な痴呆対策

痴呆症の克服のためには, 1)基礎医学的研究の促進, 2)臨床医学的アプローチの促進, 3)看護・介護的アプローチの促進, 4)社会基盤の整備などの総合的な対応が必要である。基礎医学的研究と臨床医学的アプローチの点では, a)発症病態の解明, b)発症の予防, c)進行予防, d)損傷組織の修復などの研究がおこなわれている。アルツハイマー病についてみると, 発症予防として, 認知機能訓練, 生活習慣の改善(運動, 食事など), A β ワクチン, 降圧薬, 脂質代謝調整薬, 血糖コントロールなどの有効性が指摘されている¹⁾。治療法として, A β ワクチン, コリン作動薬, 金属イオンキレート剤, α セクレターゼ活性化剤, BACE $\cdot\gamma$ セクレターゼ抑制剤, シャペロン誘導剤, 抗酸化剤, 抗炎症剤, 神経栄養因子などの研究が進められている²⁾。これらの薬物療法と看護・介護的アプローチ, 認知機能訓練, 生活習慣の改善などの非薬物療法とを合わせた“Combination Therapy”が重要である³⁾。さらに, テラーメイド医療として個々人の体質診断に基づいた適切なプログラムを作成する必要がある。また, 社会基盤の整備として, 高齢者の社会活動, 核家族化・少子社会への対応, 安心・安全な町作りなどの総合的な取り組みが重要である。

アルツハイマー病の発症機序

アロイス・アルツハイマーが, アルツハイマー病の第1例アウグステ・Dを報告してほぼ100年になるが, アルツハイマーが100年前に示した病理所見報告以来, 老人斑におけるアミロイド β 蛋白(A β)の沈着と神経原線維性変化における

リン酸化タウがアルツハイマー病の病態に深く関与していることが指摘されてきた。老人斑のA β 代謝に関しては, 家族性ADの検討よりアミロイド前駆体蛋白やプレセニリンの遺伝子変異が発見され, ADの病態解明に大きく貢献した。さらに, γ セクレターゼ複合体の解明⁴⁾, 凝集A β とミクログリアの活性化, A β 除去機構の解明へと研究が進展している。とくに, ソマトスタチン, ネプリライシンによるA β 分解機構の研究がすすみ, 新しい治療標的が解明されてきた⁵⁾。脂質代謝に関しては, ApoEがもっとも関与していると考えられているが, それ以外にもA2M, LRP1, IDE, ABCA1などの脂質代謝関連遺伝子がAD発症に関与していると考えられている⁶⁾。ADの発症機序に関しては, A β 仮説以外に, Tau仮説, 小胞体仮説などが提案されているが, 現時点ではA β カスケード仮説に基づいた治療法の開発が多くなされている。

アミロイドカスケードと治療戦略 (Fig. 1)¹²⁾

コリン作動薬

コリンエステラーゼ阻害薬であるドネベジルに続いて, わが国ではガラントミンの第3相試験がおこなわれている。その他, フェンセリン, フベルジンA, MKC-231などの治験が海外でおこなわれている。

神経細胞保護薬

メマンチン, NC-531, ONO-2506PO, イコサペント酸エチル, 銀杏の葉エキス, ポリフェノール, セレギリン, メシル酸ラサリジンなどの有効性について研究が進められている。NMDAチャネル拮抗薬であるメマンチンは, 細胞内へのCa⁺流入を膜電位の状態によって適度に阻害することにより細胞保護的に作用することが示唆されており, ADの治療薬としてわが国においても治験がすすめられている。

ドネベジルとメマンチンの中等度～重症ADに対する併用療法では, ドネベジル単独に比較して, 障害度, ADL, CIBIC-plusなどの評価で有効性が示唆されている⁷⁾。

A β 産生抑制剤

Clinouinol, β セクレターゼ阻害薬, γ セクレターゼ阻害薬, sulindac \cdot flurbiprofen (NSAIDs), avasimibe (ACAT阻害)などの治験が始まっている。銅, 亜鉛のキレート作用があるclinoquinol (キノホルム)は第2相試験がおこなわれており,

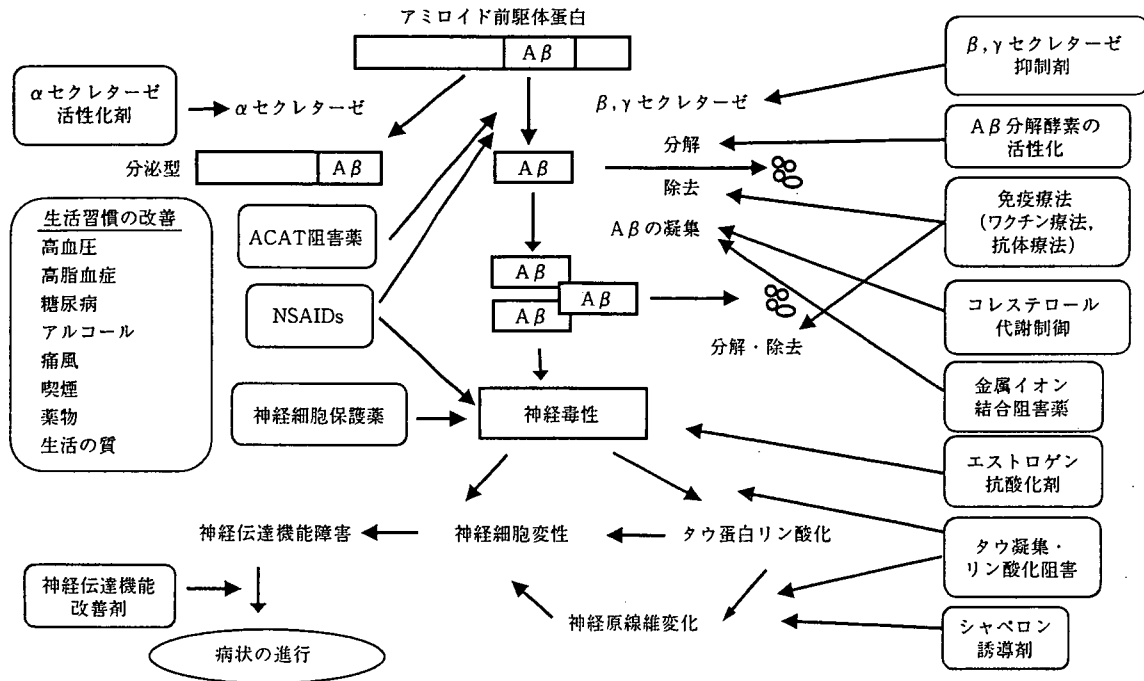


Fig. 1 アミロイドカスケード仮説と治療標的

脳内のAβ沈着を低下させることが示唆されている。NSAIDsによるAβ産生抑制機構が解明されたが、一方ではCOX2阻害剤の一部がAβ産生を促進することが明らかとなった⁹⁾。

Aβ分解促進剤

インスリン分解酵素やソマトスタチンの研究が進んでいる。ソマトスタチンはネプリライシンの発現を誘導し、Aβの分解を促進することが示されている⁹⁾。

免疫療法⁹⁾

イーラン社のAN1792にはじまり、経口ワクチン、経鼻ワクチン、DNA筋注療法、Aβ発現野菜など種々の方法が提案されている。免疫グロブリン製剤の中に抗Aβ抗体がふくまれている可能性から、免疫グロブリン静注療法の有効性を示唆する臨床報告がある。

その他

NS2330 (モノアミン再取込阻害剤), AC3933 (ベンゾジアゼピン受容体逆作用薬), S-8510 (ベンゾジアゼピン受容体逆作用薬)などの試験が始まっている。メラトニン, リチウム, ACE阻害薬, イブジラスト, ニトレンジピン, スタチンについてもADに対する有効性が示唆されている。

Combination therapy

先にも述べたように、ドネペジルやメマンチンなどの利用可能な治療薬と他の薬剤および非薬物療法との“Combination therapy”の開発が重要である⁹⁾。たとえば、1) ドネペジル単独 (5~10mg) + 非薬物療法¹⁰⁾, 2) ドネペジル+抗酸化

薬, 抗炎症薬, 脂質代謝調整薬, 抗うつ薬, 脳循環改善薬, 降圧薬+非薬物療法, 3) 抗酸化薬, 抗炎症薬, 脂質代謝調整薬, 抗うつ薬, 抗精神薬, 脳循環改善薬, 降圧薬+非薬物療法などの方法やさらにメマンチンを加えたcombination therapyを検討する必要がある。

早期発見・早期治療

さて、アルツハイマー病の病変は脳内でいつ頃から始まっているのであろうか。Aβの蓄積が痴呆症の症状発現と比例していると仮定するとAD患者ではある時期から正常老化からはずれた経過をとるものと考えられる。われわれは、1991年より鹿児島県K町における高齢者の神経所見に関する長期縦断研究をおこなっているが、10年間 (平均年齢70±6歳から80±4歳) のMMSEの縦断的变化をみるとMMSEの平均値(27±3)は変化しておらず、MMSEの変化量と関連する明らかな要因もみとめられなかった。このことは、70歳前後では老化に対する環境要因の影響はすでに決まっておき、壮年期での生活習慣がより重要であることを示唆している。したがって、痴呆症の早期発見、早期治療という点では60代ではなく40代、50代からの取り組みが重要である。痴呆症の早期発見法の開発(適切な血液中マーカーの開発, 老人斑の可視化)¹¹⁾はもとより、40歳からおこなわれる住民基本検診のなかに頭部MRIをふくむ痴呆症早期発見プログラムを入れるなどの取り組みが必要である。

社会基盤の整備

高齢者の社会活動、核家族化・少子社会への対応、安全・安心な町作りなどの総合的な取り組みをおこない、地域で痴呆症高齢者を支える町づくりが重要である。その中には、当然、かかりつけ医、在宅看護支援センター（かかりつけ看護師）、保健所、医師会、介護支援専門員、ソーシャルワーカー、ホームヘルパー、ボランティアなどと痴呆専門医、地域中核病院、特定機能病院、研究機関との有機的な協力を体制を作り上げる必要がある。

まとめ

痴呆症に対する新たな治療法の研究・開発状況と痴呆症克服の総合的対策について概説し、現時点で利用可能な治療法とその有効性を早急に検証する必要性を強調した。今後は、痴呆症のみならず脳卒中や神経変性疾患が増加することは明らかであり、超高齢化社会における神経内科医の果たすべき役割はますます重大である。

文 献

- 1) Mattson MP : Pathways towards and away from Alzheimer's disease. *Nature* 2004 ; 430 : 631—639
- 2) Cummings JL : Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 56—67
- 3) Schmitt B, Bernhardt T, Moeller HJ, et al : Combination therapy in Alzheimer's disease : a review of current evidence. *CNS Drugs* 2004 ; 18 : 827—844
- 4) Takasugi N, Tomita T, Hayashi I, et al : The role of presenilin cofactors in the gamma-secretase complex. *Nature* 2003 ; 422 : 438—441
- 5) Saito T, Iwata N, Tsubuki S, et al : Somatostatin regulates brain amyloid beta peptide Abeta42 through modulation of proteolytic degradation. *Nat Med* 2005 ; 11 : 434—439
- 6) Wellington CL : Cholesterol at the crossroads : Alzheimer's disease and lipid metabolism. *Clin Genet* 2004 ; 66 : 1—16
- 7) Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, et al : Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil : a randomized controlled trial. *JAMA* 2004 ; 291 : 317—324
- 8) Kukar T, Murphy MP, Eriksen JL, et al : Diverse compounds mimic Alzheimer disease-causing mutations by augmenting Abeta42 production. *Nat Med* 2005 ; 11 : 545—550
- 9) Klyubin I, Walsh DM, Lemere CA, et al : Amyloid β protein immunotherapy neutralizes A β oligomers that disrupt synaptic plasticity in vivo. *Nat Med* 2005 ; 11 : 556—561
- 10) Verghese J, Lipton RB, Katz MJ, et al : Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 2508—2516
- 11) Higuchi M, Iwata N, Matsuba Y, et al : ^{19}F and ^1H MRI detection of amyloid β plaques in vivo. *Nat Neurosci* 2005 ; 8 : 527—533

研究報告・18

地域在住中高年者における転倒恐怖感の 要因に関する縦断的検討

西田裕紀子¹⁾
下方 浩史¹⁾

新野 直明²⁾

小笠原仁美¹⁾

安藤富士子¹⁾

1 背景と目的

転倒恐怖感とは、転倒するのではないかと不安感、恐怖感である。転倒恐怖感は、本来ならば遂行可能な日常生活を制限し、閉じこもりや寝たきりにつながる危険性もあることから、生活の質を低下させる重大な要因になると指摘されている^{1,2)}。

最近の研究では、転倒経験以外にも、生活機能や抑うつなど、様々な身体的・心理的変数と転倒恐怖感との関連が示されている^{3,4)}。しかしながら、これらのほとんどは横断調査の結果であり、転倒恐怖感と諸変数の因果関係は明らかにされていない。予防的観点の重要性を考えると、転倒恐怖感の先行要因について縦断的に検討する必要がある。

本研究では、地域在住中高年者における転倒恐怖感の推移、および転倒恐怖感の生起に関連する要因について、縦断的に検討する。

2 方法

1. 対象

対象は、国立長寿医療センター研究所疫学研究部が行っている「老化に関する長期縦断疫学調査(National Institute for Longevity Sciences-Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA))」の第1次調査(Wave1:1997~2000年)、2年後の第2次調査(Wave2:2000~2002年)にともに参加した50~79歳(Wave1時)の地域在住

中高年者1,299名(平均年齢 62.9 ± 8.1 歳:男性695名,女性604名)である。なお、NILS-LSAは、年齢および性で層化無作為抽出された地域住民を対象とした老化と老年病に関する縦断的コホート調査であり、国立長寿医療センター倫理委員会の了承の下に、「調査への参加の文書による同意(informed consent)」の得られた者を対象として行われている⁵⁾。

2. 変数

調査票により以下の変数を収集して、コーディングを行った。

1) Wave 1

転倒恐怖感(有(とても怖い・少し怖い)=1, 無(怖くない)=0), 年代(50~64歳=1, 65~79歳=0), 生活機能(老研式活動能力指標⁶⁾:低(≤ 10)=1, 高($11 \leq$)=0), 主観的健康感(不良(非常に悪い・悪い)=1, 良好(非常に良い・良い・普通)=0), 抑うつ(老人用うつ尺度(GDS)⁷⁾:高($6 \leq$)=1, 低(≤ 5)=0)。

2) Wave 2

転倒恐怖感(有(とても怖い・少し怖い)=1, 無(怖くない)=0), 過去1年間の転倒経験(有=1, 無=0), 過去2年間の入院経験(有=1, 無=0), 骨折経験(有=1, 無=0)。

3. 統計解析

転倒恐怖感無(Wave1)の中高年者を対象として、転倒恐怖感(Wave2)を結果変数、その他を説明変数として回帰分析を行った。具体的には、 χ^2 検定によって結果

1) 国立長寿医療センター研究所疫学研究部 2) 桜美林大学大学院

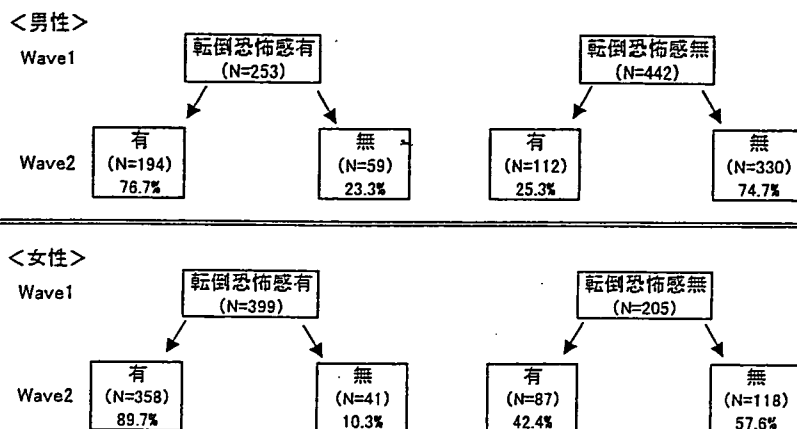


Fig.1 転倒恐怖感の推移

変数と各説明変数との関連性を検討し、有意な関連 ($p < 0.10$) を示した変数を説明変数とするロジスティック回帰分析を行った。なお、これまでに転倒恐怖感の分布や関連要因に性差が確認されている⁴⁾ことから、性別に解析した。統計解析にはSAS release 8.2を用いた。

3 結果

1. 転倒恐怖感の推移 (Fig.1)

転倒恐怖感無 (Wave 1) のうち、転倒恐怖感有 (Wave 2) に変化した中高年者は199名 (30.8%) であった。性別にみると、男性では、転倒恐怖感無 (Wave 1) 442名中、転倒恐怖感有 (Wave 2) は112名 (25.3%)、女性では、転倒恐怖感無 (Wave 1) 205名中、転倒恐怖感有 (Wave 2) は87名 (42.4%) であった。

2. 転倒恐怖感の生起に関連する要因 (Table 1)

転倒恐怖感無 (Wave 1) の中高年者を対象として、転倒恐怖感 (Wave 2) を結果変数、その他を説明変数とする χ^2 検定およびロジスティック回帰分析を性別に行った。

男性において、 χ^2 検定により転倒恐怖感 (Wave 2) と有意な関連を示した変数は、年代・主観的健康感・転倒経験・入院経験であった。これらを説明変数としたロジスティック回帰分析 (ステップワイズ法) を行った結果、年代 (65~79歳)・主観的健康感 (不良) (以上、 $p < 0.001$)・転倒経験 (有) ($p < 0.01$)・入院経験 (有) ($p < 0.05$) の場合に転倒恐怖感 (Wave 2) を有する傾向が高かった。一方、女性において、 χ^2 検定により転倒恐怖感 (Wave 2) と有意な関連を示した変数は、年代・転倒経

Table 1 ロジスティック回帰分析結果
結果変数：Wave 2 転倒恐怖感 (無=0, 有=1)

	Odds ratio	95%CI
<男性>		
年代(65~79歳)	2.51***	1.56~3.96
主観的健康感(不良)	2.90***	1.32~6.37
転倒経験(有)	2.03**	1.16~3.56
入院経験(有)	2.09*	1.11~3.94
<女性>		
年代(65~79歳)	3.75***	1.99~7.05
骨折経験(有)	2.22*	1.04~4.74

***: $p < 0.001$, **: $p < 0.01$, *: $p < 0.05$.

注) χ^2 検定によって転倒恐怖感と有意な関連 ($p < 0.10$) を示した項目を説明変数として分析を行った。

験・骨折経験であり、ロジスティック回帰分析の結果、年代 (65~79歳) ($p < 0.001$)・骨折経験 (有) ($p < 0.05$) の場合に転倒恐怖感 (Wave 2) を有する傾向が高かった。

4 考察

2年の間に転倒恐怖感無から有へと移行した中高年者は、男性で25.3%、女性で42.4%であり、中高年期には特に女性で、転倒恐怖感を生起しやすいことが確認された。また、生起に関連する要因を検討した結果から、年代が高い場合に転倒恐怖感を生起する傾向が認められた。この結果は、転倒恐怖感と性別・年齢との関連を指摘する先行研究⁴⁾の知見と一致している。さらに、ある時点において転倒恐怖感を有していなくても、男性では主観的健康感が不良であった場合や転倒、入院を経験した場合、女性では骨折経験があった場合に、その後、転倒恐怖感

有へと移行する可能性が高いことが明らかになった。転倒恐怖感を有する中高年者をスクリーニングしたり、転倒恐怖感の生起を抑制するための介入方法を検討する際には、これらの先行要因を考慮する必要があると考えられる。

5 結語

地域在住中高年者における転倒恐怖感について縦断的に検討した結果、2年の間に転倒恐怖感無から有へと移行する中高年者が存在すること、転倒恐怖感の生起に関連する男性・女性特有の要因があることが示された。

文 献

- 1) Howland, J., Peterson, E. W., Levin, W. C. et al : Fear of falling among the community-dwelling elderly. *J. Aging Health* 5 : 229-243, 1993.
- 2) 金 憲経, 吉田英世, 鈴木隆雄ほか : 高齢者の転倒関連恐怖感と身体機能—転倒外来受診者について—. *日老医誌* 38 : 805-811, 2001.
- 3) Legters, K. : Fear of falling. *Phys. Ther.* 82 : 264-272, 2002.
- 4) 西田裕紀子, 新野直明, 小笠原仁美ほか : 地域在住高齢者の転倒恐怖感に関連する要因の検討. *日本未病システム学会雑誌* 10 : 97-99, 2004.
- 5) 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-S9, 2000.
- 6) 古谷野亘, 柴田 博, 中里克治ほか : 地域老人における活動能力の測定—老研式活動能力指標の開発—. *日公衛誌* 34 : 109-114, 1987.
- 7) Niino, N., Imaizumi, T. and Kawakami, N. : Japanese translation of the Geriatric Depression Scale. *Clin. Gerontol.* 10 : 85-87, 1991.

The Severity of Minamata Disease Declined in 25 Years: Temporal Profile of the Neurological Findings Analyzed by Multiple Logistic Regression Model

MAKOTO UCHINO, TERUYUKI HIRANO, HIROSHI SATOH,¹ KIMIYOSHI ARIMURA,²
MASANORI NAKAGAWA³ and JYUNJI WAKAMIYA⁴

Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University, Kumamoto,

¹*Neurology, Minamata City General Hospital and Medical Center, Minamata,*

²*Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kagoshima University, Kagoshima,*

³*Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto,*
and ⁴*National Institute for Minamata Disease, Minamata, Japan*

UCHINO, M., HIRANO, T., SATOH, H., ARIMURA, K., NAKAGAWA, M. and WAKAMIYA, J. *The Severity of Minamata Disease Declined in 25 Years: Temporal Profile of the Neurological Findings Analyzed by Multiple Logistic Regression Model.* Tohoku J. Exp. Med., 2005, 205 (1), 53-63 — Minamata disease (MD) was caused by ingestion of seafood from the methylmercury-contaminated areas. Although 50 years have passed since the discovery of MD, there have been only a few studies on the temporal profile of neurological findings in certified MD patients. Thus, we evaluated changes in neurological symptoms and signs of MD using discriminants by multiple logistic regression analysis. The severity of predictive index declined in 25 years in most of the patients. Only a few patients showed aggravation of neurological findings, which was due to complications such as spino-cerebellar degeneration. Patients with chronic MD aged over 45 years had several concomitant diseases so that their clinical pictures were complicated. It was difficult to differentiate chronic MD using statistically established discriminants based on sensory disturbance alone. In conclusion, the severity of MD declined in 25 years along with the modification by age-related concomitant disorders. ——— Minamata disease; temporal profile of neurological findings; multiple logistic regression analysis; discriminants; sensory disturbance

© 2005 Tohoku University Medical Press

Minamata disease (MD), the first mass methylmercury poisoning in history, was caused by ingesting seafood from methylmercury-contaminated areas of Minamata Bay and the neighboring seas in Japan (Kutsuna 1968; Irukayama 1977).

Fifty years have passed since the official discovery of MD in 1956. The core symptoms and signs of MD have been considered to be “glove-and-stocking type” sensory disturbances, ataxia, concentric constriction of visual fields, and hearing

Received August 16, 2004; revision accepted for publication November 12, 2004.

Address for reprints: Makoto Uchino, Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University, 1-1-1 Honjo, Kumamoto 860-0811, Japan.

e-mail: uchino96@kaiju.medic.kumamoto-u.ac.jp

impairment (Tokuomi et al. 1961, 1968). One hundred and eleven patients in Minamata developed this disease between 1953 and 1962. Thereafter, 2,154 patients were confirmed between 1963 and 2003. Of the certified patients with MD, 2/3 of them are already dead. In the survivors, the majority of patients belong to chronic MD which showed an insidious onset after 1960 with mild or vague neurological manifestation (Takeuchi and Eto 1999; Uchino et al. 2001), and pathological findings have been modified by aging and various complications (Uchino et al. 1995). Concerning the temporal profile of neurological findings in MD, there have been neurosymptomatological studies on the prevalence rate of each symptom and sign (Okajima et al. 1976; Tokuomi et al. 1980; Tokuomi et al. 1982) but no detailed studies on the possible correlation among neurological findings or importance of each symptom and sign. To clarify differences in the severity of MD, a statistical method by calculating discriminants in patients certified as MD is needed to be developed.

In this study, we established such methods to clarify the possibility and the severity of MD. Using the established method, we also carried out a survey of neurological findings and complications in certified survivors to assess the present status. In addition, neurological findings and complications at the time of medical examination of these patients were investigated based on data of the Minamata Disease Victims Certification Council and compared with the data obtained in the present survey. The temporal profiles of clinical findings in certified patients with MD were evaluated.

SUBJECTS AND METHODS

To develop a discriminant value which indicates the possibility and severity of MD, a multiple logistic regression model was established. The neurological signs and symptoms of 1,617 applicants (479 from Kumamoto, 168 from Kagoshima, and 970 from Niigata) for MD before 1972, including certified MD patients from Kumamoto ($n = 412$), Kagoshima ($n = 103$), and Niigata ($n = 525$), were evaluated. A total of 1,200 residents in Kasari district whose life style being similar with the Minamata

and Izumi district but lives on seafood not exposed to methylmercury, was used as control. Neurological symptoms and signs were compared between the applicants of MD and control in terms of 39 items closely associated with the differentiation of methylmercury intoxication. Sensory disturbances were expressed using a 5-grade system (sensory disturbances distributed below wrist and ankle: 1, below elbow and knee: 2, below shoulder and thigh: 3, whole body: 4, absent: 0), and other symptoms were expressed using a 2-grade system (present: 1, absent: 0).

The diagnostic model for discrimination was calculated with neurological findings as independent variables, and applicants or residents in un-polluted area as dependent variable. The items used as independent variables in the first method were as follows: sensory disturbance around mouse, facial nerve palsy, dysarthria, limitation of neck movement, Spurling's sign, involuntary movement of the upper extremities (U/E), muscle atrophy of U/E, weakness of U/E, muscular tonus abnormality of U/E, dysdiadochokinesis, impairment of finger-to-nose test, laterality of U/E, muscle atrophy of the lower extremities (L/E), muscular tonus abnormality of L/E, weakness of L/E, impairment of heel-knee test, laterality of L/E, glove-and-stocking type sensory disturbances, hemisensory disturbance, radicular distribution of sensory disturbance, hyperreflexia of biceps reflex, hyporeflexia of biceps reflex, hyperreflexia of triceps reflex, hyporeflexia of triceps reflex, hyperreflexia of radial reflex, hyporeflexia of radial reflex, hyperreflexia of knee jerk, hyporeflexia of knee jerk, hyperreflexia of ankle reflex, hyporeflexia of ankle reflex, Babinski's sign, laterality in deep tendon reflex, Romberg's sign, constriction of visual field, laterality of visual field, disturbance of extraocular movement, nystagmus, decrease of mean hearing ability, and laterality of hearing ability. Age and gender were used as covariates. The first method was developed for applicants from Kumamoto, Kagoshima, and Niigata, respectively. Each method was named as the first Kumamoto method, the first Kagoshima method, and the first Niigata method.

The second method of predictive index of MD was produced by laying stress on sensory disturbances, impairment of heel-knee test and finger-to-nose test, and constriction of visual field which are core symptoms and signs of MD. The second method was also developed for applicants from Kumamoto, Kagoshima, and Niigata.

The third method of predictive index of MD was also made using only "glove-and-stocking type" sensory

disturbances as an independent variable. This method was also developed for the applicants from the 3 prefectures.

Using discriminants by multiple logistic analysis that were obtained in certified patients in Kumamoto, Kagoshima, and Niigata, the temporal profile in the severity of MD from the time of certification to the survey in 2003 and the influences of complications were evaluated.

Then, a follow-up survey was conducted to evaluate the present neurological symptoms and signs, the status of complications, and ADL in patients in the Minamata and Izumi district who were being treated on an outpatient basis in the Minamata City General Hospital and Medical Center. The subjects were consisted of 3 typical MD patients with the core MD symptoms who survived the period of acute methylmercury intoxication before 1960, 21 chronic MD patients who showed an insidious onset after 1960 with mild and vague neurological symptoms, and 1 fetal MD patient. As the 2/3 of the certified MD patients with the most severe symptoms died before this survey, this study was essentially based on the survivors. In addition, data obtained in this survey were compared with neurological findings obtained from examination records/data in the Minamata Disease Victims Certification Council at the time of recognition about 20 years earlier, and the temporal profile was evaluated.

ETHICAL CONSIDERATION

We informed the subjects that this study deals with the clinical symptoms and signs of individual certified patients, but that obtained results represent the characteristics of neurological symptoms of the group as a whole and cause no disadvantages in individual patients, and asked them for their cooperation in examinations after obtaining their adequate understanding of the purpose of this study. Before producing a database, data in the Minamata Disease Victims Certification Council such as names and birth dates that allow the identification of patients were completely eliminated and made anonymous to protect the privacy of individual subjects.

RESULTS

Establishment of predictive index

The first method of predictive index of MD in Kumamoto is as follows:

$$\begin{aligned} \text{Male: logit (Y)} &= 15.043 - 0.279 a + 2.301 b \\ &- 3.278 c + 2.790 d + 2.605 e + 3.261 f \\ &- 2.093 g + 1.135 h + 2.137 i + 3.025 j \\ &- 2.580 k + 4.11 L \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Female: logit (Y)} &= 14.415 - 0.269 a \\ &- 0.554 b - 0.095 c + 1.965 d + 1.170 e \\ &+ 0.365 f + 1.018 g + 1.182 h + 1.921 i \\ &+ 3.274 j - 2.049 k + 4.733 L \end{aligned}$$

a: age at examination, b: dysarthria, c: muscle atrophy of U/E, d: impairment of heel-knee test, e: laterality of incoordination in U/E, f: muscle atrophy of L/E, g: hyperreflexia of radial reflex, h: hyporeflexia of knee jerk, i: constriction of visual field, j: decrease of mean hearing ability, k: laterality of hearing ability, L: glove-and-stockings type sensory disturbances

Likewise, the first Kagoshima method is as follows:

$$\begin{aligned} \text{Male: logit (Y)} &= 11.965 - 0.285 a + 1.192 b \\ &+ 1.225 c + 0.824 d - 0.654 e - 0.094 f \\ &+ 1.228 g + 4.021 h + 3.447 i + 4.065 j \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Female: logit (Y)} &= 11.484 - 0.287 a \\ &+ 2.057 b + 2.001 c + 1.697 d + 1.610 e \\ &+ 2.829 f + 1.426 g + 3.738 h + 3.699 i \\ &+ 2.969 j \end{aligned}$$

a: age at examination, b: dysarthria, c: limitation of neck movement, d: disturbed heel-knee test, e: laterality of U/E, f: muscle atrophy of the L/E, g: weakness of L/E, h: glove-and-stockings type sensory disturbances, i: constriction of visual field, j: decrease of mean hearing ability.

The first Niigata method is as follows:

$$\begin{aligned} \text{Male: logit (Y)} &= 12.839 - 0.245 a + 3.268 b \\ &+ 2.886 c + 4.600 d + 2.798 e - 2.033 f \\ &+ 1.999 g + 1.585 h - 2.300 i \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Female: logit (Y)} &= 13.722 - 0.256 a \\ &+ 1.862 b + 1.923 c + 5.317 d + 3.605 e \\ &- 0.871 f + 1.887 g - 1.409 h - 2.362 i \end{aligned}$$

a: age at examination, b: impairment of heel-knee test, c: laterality of U/E, d: glove-and-stockings type sensory disturbance, e: decrease of mean hearing ability, f: Spurling's sign, g: radicular distribution of sensory disturbance, h: hyporeflexia of radial reflex, i: laterality of hearing ability.

The second Kumamoto method is as follows:

$$\begin{aligned} \text{Male: logit (Y)} &= 1.465 - 0.127 a + 4.804 b \\ &+ 3.056 c + 2.304 d + 3.485 e + 2.394 f \end{aligned}$$

$$+ 4.229 g - 3.216 h + 3.118 i$$

$$\text{Female: logit (Y) = } 6.746 - 0.187 a$$

$$+ 2.387 b + 1.877 c + 1.524 d + 2.757 e$$

$$+ 2.924 f + 3.088 g - 1.387 h + 0.667 i$$

a: age at examination, b: sensory disturbance around mouth, c: limitation of neck movement, d: tremor, e: dysdiadochokinesis, f: disturbance of ocular movement, g: decrease of mean hearing ability, h: laterality of hearing ability, i: hyporeflexia of biceps reflex

The second Kagoshima method is as follows:

$$\text{Male: logit (Y) = } 0.672 - 0.201 a + 3.397 b$$

$$+ 3.238 c + 4.284 d + 8.770 e + 1.808 f$$

$$+ 2.304 g$$

$$\text{Female: logit (Y) = } 2.978 - 0.132 a$$

$$+ 3.247 b + 1.674 c + 3.082 d + 3.004 e$$

$$- 0.298 f - 0.317 g$$

a: age at examination, b: sensory disturbance around mouse, c: limitation of neck movement, d: dysdiadochokinesis, e: decrease of mean hearing ability, f: hyperreflexia of knee jerk, g: hyporeflexia of knee jerk.

The second Niigata method is as follows:

$$\text{Male: logit (Y) = } -0.658 - 0.092 a + 3.217 b$$

$$+ 2.275 c + 1.781 d + 4.600 e + 1.994 f$$

$$- 3.129 g + 2.948 h + 3.289 i - 1.108 j$$

$$\text{Female: logit (Y) = } -0.627 - 0.073 a$$

$$+ 3.771 b + 2.590 c + 0.053 d + 4.089 e$$

$$+ 0.251 f - 2.415 g + 1.561 h + 2.663 i$$

$$+ 0.912 j$$

a: age at examination, b: impairment of heel-knee test, c: laterality of U/E, d: glove-and-stocking type sensory disturbances, e: decrease of mean hearing ability, f: Spurling's sign, g: radicular distribution of sensory disturbance, h: hyporeflexia of radial reflex, i: laterality of hearing ability, j: weakness of L/E.

The third Kumamoto method is as follows:

$$\text{Male: logit (Y) = } 6.001 - 0.146 a + 7.173 b$$

$$\text{Female: logit (Y) = } 7.816 - 0.167 a$$

$$+ 6.797 b$$

The third Kagoshima method is as follows:

$$\text{Male: logit (Y) = } 6.989 - 0.161 a + 5.621 b$$

$$\text{Female: logit (Y) = } 7.660 - 0.164 a + 5.128 b$$

The third Niigata method is as follows:

$$\text{Male: logit (Y) = } 13.601 - 0.237 a + 6.001 b$$

$$\text{Female: logit (Y) = } 11.585 - 0.202 a + 5.440 b$$

a: age at examination, b: glove-and-stocking type sensory disturbances.

Complications of MD

In the 32 outpatients (age, 71.0 ± 13.0 years: 25 certified patients in Kumamoto Prefecture and 7 in Kagoshima Prefecture) of the Minamata City General Hospital & Medical Center, cerebral infarction was the most frequent complication (Table 1), being observed in 13 patients (age, 78.8 ± 9.4 years). The clinical type of cerebral infarction could be determined in 8 patients, being lacunar infarction in 6 patients (age, 76.2 ± 9.8 years), atherothrombotic brain infarction in 1 (76 years), and cardiogenic brain embolism in 1 (96 years). As other frequent complications, tension type headache was observed in 9 patients (age, 71.7 ± 12.6 years), cervico-omo-brachial syndrome in 7 (72.1 ± 11.2 years), and spondylosis deformans in 6 (76.0 ± 8.9 years); many patients had problems in skeletal organs. As medical complications, hypertension was observed in 7 patients (age, 76.5 ± 12.4 years), and gastrointestinal complications such as atrophic gastritis and duodenal ulcer in 6 (69.7 ± 11.8 years).

As other complications, cerebellar degeneration (late cerebellar cortical atrophy: LCCA) was present in 1 patient (age, 76 years; 62 years at the onset after recognition), and HTLV-I (human T-cell leukemia virus type I)-associated myelopathy (HAM) in 2 (ages, 67 and 75 years).

Changes in discriminant scores

In the 25 patients (age, 71.3 ± 13.1 years) for whom neurological symptoms and signs at the time of certification could be clarified based on data in the Minamata Disease Victims Certification Council or examination records, changes in the discriminant score were evaluated. The mean duration between the time of certification and this survey in 2003 was 25.5 ± 6.6 years.

First, changes in the discriminant score obtained by the first method were evaluated (Fig. 1). The first Kumamoto method showed a discriminant score of ≥ 80 at the time of certification in 24 patients, after excluding 1 certified in Kagoshima Prefecture, but its decrease in most

TABLE 1. *Concomitant diseases observed in patients with minamata disease*

	Number of Patients	Age (year: mean \pm s.d.)
Brain Infarction	13	78.8 \pm 9.4
Lacunar	6	76.2 \pm 9.8
Atherothrombotic	1	76.5
Cardioembolic	1	96.1
Brain Hemorrhage	1	71.8
Orthopaedic Diseases		
Cervico-omobrachial syndrome	7	72.1 \pm 11.2
Cervical spondylosis	6	66.4 \pm 13.0
Spondylosis deformans	6	76.0 \pm 8.9
Periarthritis scapulohumeralis	2	75.6 \pm 1.7
Osteoarthritis	2	83.1 \pm 3.2
Bone fracture (L/E)	2	72.3 \pm 3.6
Osteoporosis	1	85.4
Rheumatic disease	1	80.9
Functional Disorder		
Tension type headache	9	71.7 \pm 12.6
Vertigo	5	63.2 \pm 14.8
Shoulder stiffness	2	69.7 \pm 12.3
Vascular Risk Factors		
Hypertension	7	76.5 \pm 12.4
Atrial fibrillation	2	88.6 \pm 10.7
Diabetes mellitus	1	76.5
Gastroenteral Disease		
Gastrointestinal disease	6	69.7 \pm 11.8
Hepatitis	3	67.6 \pm 7.3
Others		
HTLV-I related myelopathy	2	71.1 \pm 5.2
Late Cortical Cerebellar atrophy	1	76.8
Parkinsonism	2	75.6 \pm 1.3
Involuntary movement	2	60.4 \pm 19.8
Dementia	2	83.1 \pm 9.4
Depression	4	62.1 \pm 12.6
Sleeplessness	3	63.3 \pm 17.3
Cancer	2	59.3 \pm 17.4
Benign Prostate Hyperplasia	2	75.4 \pm 1.5

patients at the time of the survey in 2003 (median value: 99.998 \rightarrow 35.427). The first Kagoshima method showed a discriminant score of ≥ 90 in 22 patients, while the first Niigata method showed a discriminant score of ≥ 80 in 23 patients at the

time of certification. Both the Kagoshima and Niigata methods revealed a decrease in the discriminant score at the time of the survey in 2003 (median value: Kagoshima method; 99.972 \rightarrow 2.935; Niigata method, 99.969 \rightarrow 59.282). When

changes in the discriminant score in each patient were evaluated, only 1 patient (Patient A) showed increases in the discriminant score by all of the first Kumamoto method, Kagoshima method, and Niigata method (Fig. 1). Patient A had LCCA as a complication.

Next, changes in the discriminant score were evaluated by the second method obtained from the core symptoms and signs of MD (Fig. 2). At the time of recognition, the mean discriminant score was 70.483 ± 38.082 by the Kumamoto method, 57.832 ± 43.456 by the Kagoshima

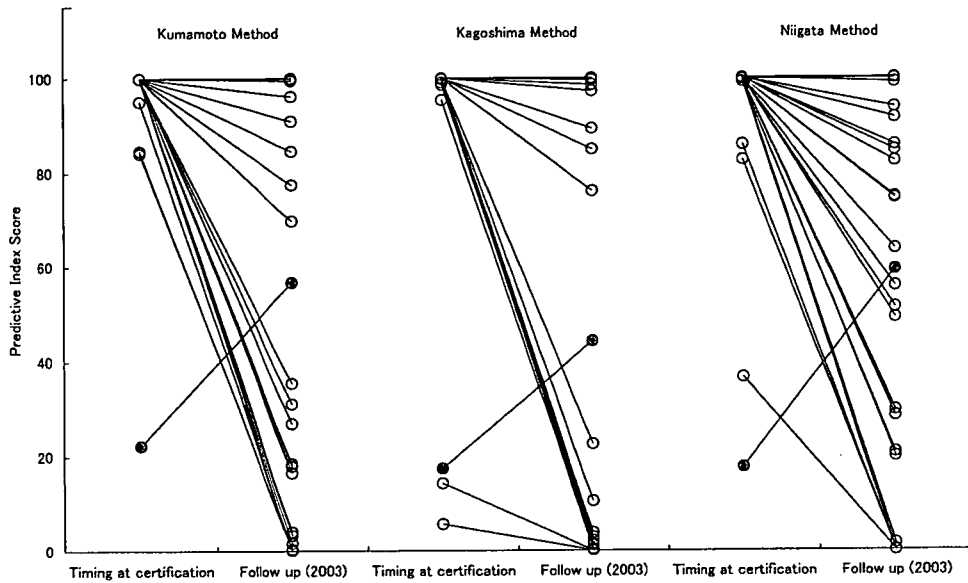


Fig. 1. Temporal profile of the predictive index score of Minamata Disease (the 1st method). Closed circles represent the only patient (patient A) whose discriminat score increased in 14 years.

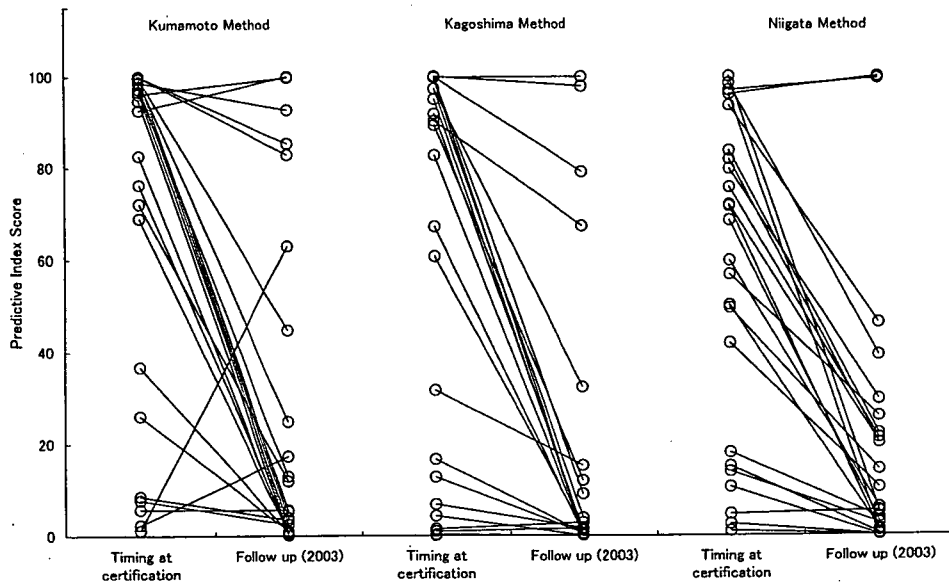


Fig. 2. Temporal profile of the predictive index score of Minamata Disease (the 2nd method).

method, and 55.460 ± 34.351 by the Niigata method, showing marked dispersion (standard deviation, 34-43) by each method. The discriminant score had decreased at the time of the survey in 2003 in most patients, which was similar to the results of the first method (median value: Kumamoto method, $94.770 \rightarrow 5.364$; Kagoshima method, $82.724 \rightarrow 1.250$; and Niigata method, $61.098 \rightarrow 10.372$). Evaluation of changes in each patient by the second Kumamoto method showed no change or a decrease in 21 patients, a discriminant score of ≥ 90 at the time of certification and a further increase in 2003 in 2, a discriminant score of ≤ 20 at the time of certification and an increase to ≤ 20 in 2003 in 1, and a discriminant score of ≤ 20 and an increase to 62.966 in 2003 in 1 (Patient B). By the second Kagoshima method, the discriminant score decreased in 22 patients. The discriminant score by this method increased in 3 patients, but the change was slight; being ≥ 99 in 1 patient and ≤ 5 in the other 2 at the time of both recognition and survey in 2003.

The third method is based on only 'glove-and-stocking type' sensory disturbances (Fig. 3). The discriminant score at the time of certification by the third Kumamoto method was ≤ 10 in 2

patients certified in Kagoshima. At the time of the survey in 2003, the discriminant score had decreased in all patients, being < 20 (median value: $99.637 \rightarrow 0.254$). The third Kagoshima method and the third Niigata method showed a general tendency to decrease (median value: Kagoshima method, $98.675 \rightarrow 10.852$; Niigata method, $99.933 \rightarrow 52.891$), but changes in each patient varied, showing a decrease, no change, or an increase.

In a representative patient (aged 14 years at the time of certification in Kumamoto Prefecture and 47 years at the survey in 2003), changes in the discriminant scores obtained by the first-third methods are shown in Fig. 4. The discriminant score decreased by some methods but was unchanged by others, which reflects differences due to importance of neurological symptoms and signs. Patient A (aged 63 years at the certification in Kagoshima Prefecture and 77 years at the survey in 2003), in whom the discriminant score increased by all the first Kumamoto, Kagoshima, and Niigata methods, developed LCCA at the age of 62 years. In this patient, the discriminant score was low at the time of certification but increased with aggravation of cerebellar ataxia (Fig. 5).

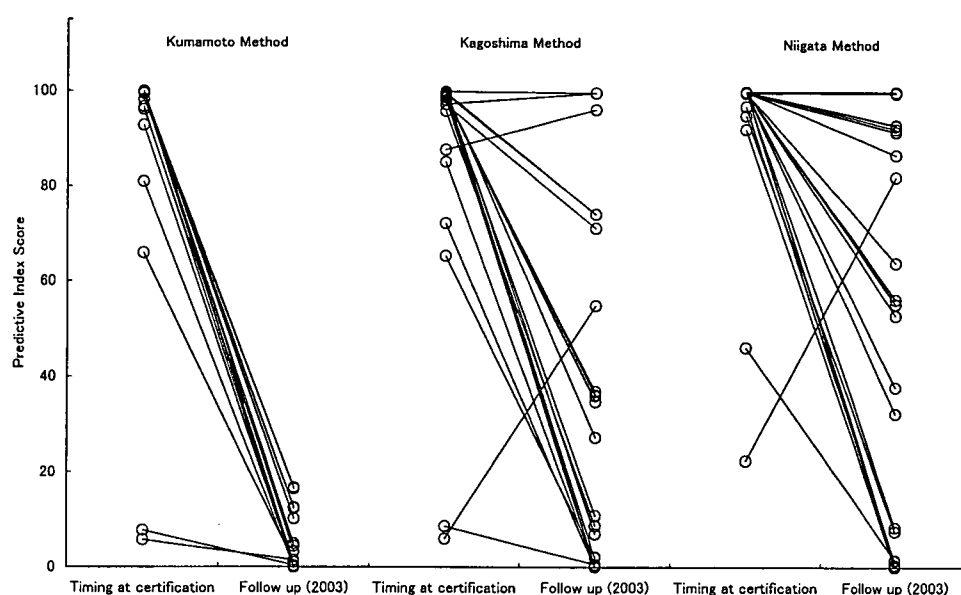


Fig. 3. Temporal profile of the predictive index score of Minamata Disease (the 3rd method).

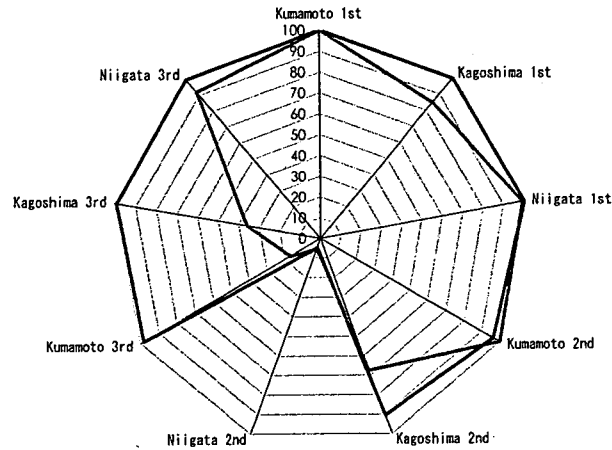


Fig. 4. In a representative patient (aged 14 years at the time of certification in Kumamoto and 47 years at the survey in 2003), changes in the discriminant scores obtained by the first-third methods are shown.

—, Age 14 at Certification; —, Age 47 on Follow up.

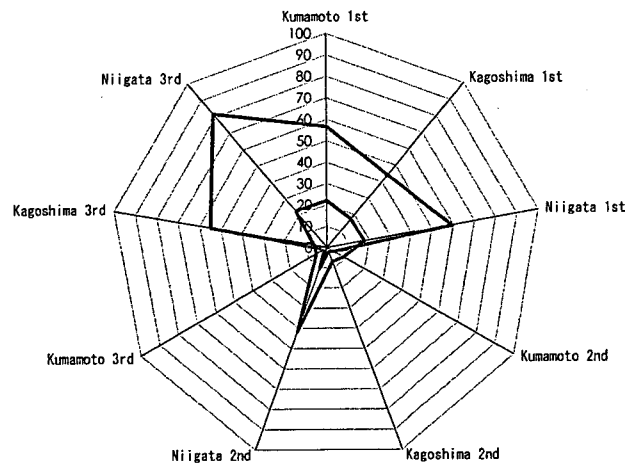


Fig. 5. Patient A (aged 63 years at the certification in Kagoshima and 77 years at the survey in 2003), in whom the discriminant score increased by all the first Kumamoto, Kagoshima, and Niigata methods, developed LCCA at the age of 62 years. In this patient, the discriminant score was low at the time of certification but increased with aggravation of cerebellar ataxia.

—, Age 63 at Certification; —, Age 77 on Follow up.

Association between the patient's age and discriminant score

As the predictive index scores of MD generally declined in about 25.5 years' time, there might be a turning point of age starting deterioration in severity of MD. Moreover, the age related concomitant disorders increase with time. Therefore, the possible association between their chronological age at the time of examination and

the discriminant score was compared in the same 25 patients. The distribution of discriminant scores by the first Kumamoto method (Fig. 6) and the first Kagoshima method revealed values near 100 in all patients aged ≤ 45 years and values ≤ 20 in patients aged > 45 years. The same tendency was observed by the second Kumamoto method, second Kagoshima method, third Kumamoto method, and the third Kagoshima