

2009 22019 A

厚生労働科学研究費補助金

認知症対策総合研究事業

要介護認知症の危険因子・抑制因子の探求に関する

前向き疫学研究

(H21-認知症-若手-007)

平成 21 年度総括・分担研究報告書

研究代表者 山岸良匡

平成 22(2010)年 3 月

目次

I. 総括研究報告

要介護認知症の危険因子・抑制因子の探求に関する 前向き疫学研究.....	4
-----------------------------------------	---

山 岸 良 匡

II. 分担研究報告

要介護認知症発症の妥当性に関する研究.....	20
-------------------------	----

朝 田 隆

III. 研究成果の刊行に関する一覧表.....	24
--------------------------	----

要介護認知症の危険因子・抑制因子の探求に関する前向き疫学研究

研究代表者 山岸 良匡 筑波大学大学院人間総合科学研究科講師

研究要旨

これまで脳血管疾患の予防対策を長期間継続してきた茨城県と秋田県の2地区において、1981年から1994年までの循環器疾患健康診査データと、2000年以降の介護保険データを突合して、コホート内症例対照研究を行い、要介護認知症の危険因子・抑制因子の探求を行うこととしている。本年度は、対象地域のうち茨城県の地域住民について2005年3月まで要介護認知症発症を追跡し、主に抗炎症・抗酸化物質、血清脂質・脂肪酸を測定し、先行的な分析を行った。1984年から1994年までの茨城県某農村地域の基本健康診査の受診者のうち、2005年3月末までに要介護認知症を発症した179人を症例とした。また対照として同時期の健診受診者で、症例の認定日に生存している者を、健診受診年、健診受診年齢、性を1対2で症例とマッチさせた。これらの症例対照について、健診受診時の血清（非空腹時採血）をもとに、高感度C反応蛋白(hs-CRP)、ホモステイン、各種脂肪酸並びに脂質を測定し、要介護認知症との関連を条件付きロジスティックモデルにより分析した。その結果、要介護認知症の発症に対して、血清ホモステイン、LDLコレステロールの高値と血清 ω -3系不飽和脂肪酸（特に α リノレン酸）の低値が促進的に作用する可能性が示された。今回の結果をもとに、次年度以降、これらの分析項目について残りの対象者や、秋田県の対象者での分析を行い、対象を拡大して検証していく予定である。

研究分担者

朝田 隆 筑波大学大学院人間総合科学研究科・教授

A. 研究目的

認知症は65歳以上の高齢者の介護を要する原因の11%を占め、高齢社会に達したわが国において今後ますます重要となる課題である。これまで認知症の予防を目的に数多くの研究事業が実施されているが、多くは認知症ケアや進展予防を中心とする3次予防研究が主軸である。2次予防を目的とした研究として、認知症の前駆期からの介入予防を行う取組みが進行しており、その成果が期待されているところであるが、これらに加えて要介護認知症の1次予防に関するエビデンスの蓄積も、介護予防10カ年計

画の達成には不可欠である。

本研究ではこれまで脳血管疾患の予防対策を長期間継続してきた茨城県と秋田県の2地区において、1981年から1994年までの循環器疾患健康診査データと、2000年以降の介護保険データを突合して、コホート内症例対照研究を行い、要介護認知症の危険因子・抑制因子の探求を行う。

対象地域の特色として、①茨城県では1981年以来、秋田県では1964年以来の長期間にわたり、筑波大学・大阪府立健康科学センター等の技術指導により、厳密に標準化された検査手法を一貫して用いていること、②健診受診者の血清が両地域とも1984年以降凍結保存されていることが挙げられる。また、③介護保険のデータを用いることにより、要介護認知症の発症に関する情報が得られる。介護保険データに

における認知症情報の妥当性については、これまでの予備的検討により、その妥当性が認められている。

本年度は、対象地域のうち茨城県の地域住民について2005年3月まで要介護認知症発症を追跡し、主に抗炎症・抗酸化物質、血清脂質・脂肪酸を測定し、先行的な分析を行うこととした。

B. 研究対象と方法

1984年から1994年までの茨城県某農村地域の基本健康診査の受診者で、同意を得て血清が保存されている者のうち、2005年3月末までに介護保険申請をした65歳以上の人で、主治医意見書により「認知症老人の日常生活自立度」がランクII以上である179人（脳卒中の既往有81人、既往なし98人）を症例とした（ただし分析検体の関係から、血清脂質については122人、血清脂肪酸については147人を症例とした）。また対照として同時期の健診受診者で、症例の認定日に生存している者を、健診受診年、健診受診年齢（ ± 2 歳）、性を1対2で症例とマッチさせた。これらの症例対照について、健診受診時の血清（非空腹時採血）をもとに、高感度C反応蛋白（hs-CRP）、ホモシステイン、各種脂肪酸並びに脂質を測定し、それぞれの濃度別に4群または5群に分け、要介護認知症との関連を、体格指数、飲酒、喫煙、血清総コレステロール、収縮期血圧、降圧剤服薬、糖尿病を調整して、条件付きロジスティックモデルによりオッズ比（OR）を算出した。また同様のORの1標準偏差当たりの変化についても算出した。さらに脳卒中既往の有無別の分析も行った。

（倫理面への配慮）

血液の保存・研究利用については、健診時に本人より口頭又は文書により了承を得ている。また本研究は当該自治体の保健事業の一環として実施するものとして、自治体の首長・保健担当者からの同意を得ている。また、研究の遂行に当たっては、対象地域の自治体職員との協働を基本とし、当該自治体職員の協力のもとで連結可能匿名化されたデータベースを用いる。本研究の実施については筑波大学倫理

審査委員会において承認が得られている。

C. 研究結果

症例と対照におけるベースライン時の特性は、表1の通りであった。脳卒中の既往を伴う認知症の症例では、対照に比べ収縮期血圧値、血清コレステロール値、糖尿病有病率が有意に高く、また高血圧治療歴の有する者や現在喫煙する者が多い傾向があった。脳卒中の既往を伴わない認知症の症例では、対照と比べ有意に差のある指標はなかったが、現在喫煙する者が多い傾向を示した。

hs-CRPと全認知症、脳卒中既往を伴う認知症との関連はなかった（表2）。脳卒中既往を伴わない認知症については、第3四分位、第4四分位でリスクが低くなる傾向があり、hs-CRP（対数変換値）1標準偏差増加あたりのORは0.85(0.67-1.08)と有意ではないが低くなる傾向を示した。

血清ホモシステインと脳卒中既往を伴う認知症との間に正の関連が認められた（1標準偏差増加あたりのOR=3.37(1.13-10.1)、表3）。この関連は脳卒中を伴わない認知症では認められなかった。

血清LDL及びnon-HDLコレステロールについては、いずれも最も高いカテゴリにおいて認知症発症との間に関連が認められた（表4）。一方、予想に反しHDLコレステロールについても正の関連が見られた。トリグリセライド値については特定の傾向を示さなかった。脳卒中既往の有無別の分析では（表5・6）、HDLコレステロールを除き、脳卒中既往を伴わない認知症よりも脳卒中既往を伴う認知症において、最も高いカテゴリにおけるORが高かった。

血清脂肪酸に関しては、飽和脂肪酸（図1）、単価不飽和脂肪酸（図2）、 ω -6系不飽和脂肪酸（図3）については、特定の傾向を示さなかったが、 ω -3系不飽和脂肪酸が要介護認知症に対して抑制的に働く可能性が示され（図4）、特に α リノレン酸が1標準偏差当たりのOR=0.70(0.55-0.89)と強い負の関連を示した（図5）。この関連は、特に脳卒中を伴わない認知症においてより顕著に認められた（図6）。

D. 考察

本研究では、先行的な分析として、分析予定集団の一部について、血清 hsCRP、ホモシステイン、脂質・脂肪酸の測定を行い、分析を行った。その結果、ホモシステイン、血清総コレステロール及び LDL コレステロールの高値と ω -3 系不飽和脂肪酸の低値が、動脈硬化性疾患と同様に要介護認知症の発症に対して促進的に作用する可能性が示された。一方、動脈硬化性疾患とは異なる結果として、hsCRP の高値が脳卒中既往を伴わない要介護認知症に対して抑制的に、また HDL コレステロールの高値については促進的に作用する可能性が示されたが、今後例数を増やして確認する必要がある。また、 ω -3 系不飽和脂肪酸のうち、動脈硬化予防と関連すると考えられている長鎖不飽和脂肪酸（ドコサヘキサエン酸、エイコサペンタエン酸等）については関連が認められず、比較的関連が弱いとされる α リノレン酸との強い関連が認められたことは、本研究により新たに明らかになった知見である。しかしながら、今回は限られた例数での先行分析であり、これらの知見について確定的な結論を得ることを目的とした分析ではない。今回の結果をもとに次年度以降、これらの分析項目について茨城県の残りの対象者や、秋田県の対象者での分析を行い、対象者を拡大して慎重に検証していく予定である。また、その他の分析項目についても精選の上分析を行い、要介護認知症の予防に有用な新しい生活習慣バイオマーカーの確立に寄与していきたい。

E. 結論

要介護認知症の発症に対して、血清ホモシステイン及び LDL コレステロールの高値と血清 ω -3 系不飽和脂肪酸（特に α リノレン酸）の低値が促進的に作用する可能性が示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 山岸良匡, 池田愛, 横田紀美子, 椎名由美, 廣瀬久美子, 鳥海佐和子, 若林洋子, チェイチ ヨイライ, 野田博之, 崔仁哲, 北村明彦, 木山昌彦, 小西正光, 朝田隆, 磯博康. 血清脂肪酸分画と要介護認知症との関連 : Nested case-control study. 第68回日本公衆衛生学会総会, 奈良, 2009.10. (日本公衛誌 2009; 56 特別付録:176)
- 2) Yamagishi K, Noda H, Ikeda A, Yokota K, Shiina Y, Chei CL, Kitamura A, Ohira T, Asada T, Iso H; for the CIRCIS Investigators. Serum LDL-cholesterol and risk of incident disabling dementia: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCIS). The 50th Annual AHA Conference on Cardiovascular Disease Epidemiology and Prevention, San Francisco, CA, 2010. 3.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究協力者

- | | |
|-------|-----------------|
| 磯 博康 | 大阪大学大学院・教授 |
| 北村 明彦 | 大阪府立健康科学センター・部長 |
| 横田紀美子 | 元筑西市役所 |
| 原田美知子 | 元筑西市役所 |
| 鈴木 敏昭 | 井川町役場 |
| 櫻井 進 | 愛媛大学大学院・講師 |
| 池田 愛 | ハーバード大学・研究員 |
| 野田 博之 | ハーバード大学・研究員 |
| 謝 翠麗 | 筑波大学大学院・研究員 |
| 池原 賢代 | 大阪大学大学院・研究員 |
| 久保田芳美 | 大阪大学大学院 |
| 丸山 広達 | 大阪大学大学院 |
| 村木 功 | 大阪大学大学院 |

田淵	貴大	大阪大学大学院
清水	悠路	大阪大学大学院
江口	依里	大阪大学大学院
西出	緑	大阪大学大学院
絹田	皆子	大阪大学大学院
長尾	匡則	大阪大学大学院
永吉	真子	大阪大学大学院
章	雯	大阪大学大学院
李	媛英	大阪大学大学院

Table 1. Baseline characteristics of study population by case and control.

	n	y	%	md/l	μmol/L	mmHg	%	kg/m ²	%	%	mmol/L	%
		Age	Men	Hs_CRP	Homocysteine	Systolic blood pressure	Use of antihypertensive medication	BMI	Current Alcohol Drinkers	Current Smokers	Serum Cholesterol	Diabetes Mellitus
Total dementia cases	179	69.6	34.6	1.4	11.3	137.6	34.1	23.4	26.1	22.3	5.4	8.4
control subjects	358	69.0	34.6	1.3	10.3	135.4	33.0	23.6	28.9	18.7	5.2	6.7
Dementia with history of stroke cases	81	70.2	40.7	1.3	12.0*	140.0*	42.0	23.4	33.3	25.9	5.4*	11.1*
control subjects	162	69.6	40.7	1.0	10.2	134.7	32.7	23.2	32.1	22.2	5.1	4.3
Dementia without history of stroke cases	98	69.2	29.6	1.5	10.8	135.6	27.6	23.3	20.0	19.4	5.4	6.1
control subjects	196	68.5	29.6	1.6	10.5	135.9	33.2	24.0	26.3	15.8	5.3	8.7

* $p < 0.05$ (difference between cases and controls)

Table 2. Conditional odds ratios and 95% confidence intervals of disabled dementia per 1-standard deviation increase in logarithmically transformed high sensitivity-C reactive protein

	hs-CRP					1-SD increment†
	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	0.203	
Median, mg/L	0.014	0.032	0.067	0.203		
Range, mg/L	0.010-0.021	0.022-0.047	0.048-0.096	0.097-6.780		
Total dementia						
No. of cases	45	49	41	44	179	
No. of control subjects	85	93	90	90	358	
Age-,sex-, survey year-matched OR	1.0	0.99(0.61-1.62)	0.86(0.52-1.44)	0.93(0.56-1.54)	0.94(0.81-1.10)	
Multivariable OR	1.0	0.97(0.58-1.65)	0.77(0.44-1.36)	0.87(0.50-1.51)	0.92(0.78-1.09)	
Dementia with history of stroke						
No. of cases	19	18	20	24	81	
No. of control subjects	37	44	39	42	162	
Age-,sex-, survey year-matched OR	1.0	0.80(0.38-1.71)	1.00(0.47-2.13)	1.12(0.54-2.34)	1.08(0.86-1.36)	
Multivariable OR	1.0	0.75(0.31-1.80)	0.80(0.32-1.99)	0.95(0.41-2.19)	1.00(0.77-1.30)	
Dementia without history of stroke						
No. of cases	26	31	21	20	98	
No. of control subjects	48	49	51	48	196	
Age-,sex-, survey year-matched OR	1.0	1.13(0.60-2.15)	0.76(0.37-1.53)	0.78(0.38-1.58)	0.84(0.68-1.04)	
Multivariable OR	1.0	1.08(0.54-2.17)	0.69(0.32-1.47)	0.77(0.35-1.70)	0.85(0.67-1.08)	

†Multivariable adjustment includes body mass index, alcohol consumption, serum total cholesterol, systolic blood pressure, diabetes mellitus, use of antihypertensive medication, arterial fibrillation and ST-T abnormality.

‡1-standard deviation (SD) for high sensitivity-C reactive protein (antilogarithm) was 3.212mg/L.

Table 3. Conditional odds ratios and 95% confidence intervals of disabled dementia per 1-standard deviation increase in logarithmically transformed homocysteine

	Homocysteine				1-SD increment†
	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	
Median, $\mu\text{mol/L}$	6.7	8.4	10.4	13.9	
Range, $\mu\text{mol/L}$	2.4-7.5	7.6-9.2	9.3-11.5	9.3-11.5	
Total dementia					
No. of cases	39	46	42	52	179
No. of control subjects	84	93	90	91	358
Age-,sex-, survey year-matched OR	1.0	1.07(0.62-1.83)	1.03(0.59-1.80)	1.27(0.73-2.21)	1.45(0.89-2.37)
Multivariable OR	1.0	0.99(0.57-1.75)	0.95(0.53-1.71)	1.34(0.74-2.45)	1.54(0.90-2.65)
Dementia with history of stroke					
No. of cases	13	24	18	26	81
No. of control subjects	38	41	36	47	162
Age-,sex-, survey year-matched OR	1.0	1.70(0.76-3.81)	1.54(0.64-3.75)	1.69(0.71-3.99)	2.17(0.96-4.92)
Multivariable OR	1.0	2.76(1.03-7.38)	1.60(0.54-4.69)	2.10(0.68-6.45)	3.37(1.13-10.1)
Dementia without history of stroke					
No. of cases	26	22	24	26	98
No. of control subjects	46	52	54	44	196
Age-,sex-, survey year-matched OR	1.0	0.71(0.34-1.51)	0.77(0.37-1.60)	1.02(0.49-2.14)	1.13(0.60-2.13)
Multivariable OR	1.0	0.71(0.30-1.68)	0.78(0.35-1.72)	1.35(0.59-3.10)	1.30(0.63-2.67)

Multivariable adjustment includes body mass index, alcohol consumption, serum total cholesterol, systolic blood pressure, diabetes mellitus, use of antihypertensive medication, arterial fibrillation and ST-T abnormality.

† 1-standard deviation (SD) for homocysteine (antilogarithm) was 1.4 $\mu\text{mol/L}$.

Table 4. Crude and multivariable conditional odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95%CI) of disabling dementia according to lipid categories

		Total disabling dementia					1-SD increment†
		Lipid categories					
LDL-cholesterol							
Range, mg/dl	<80	80-99	100-119	120-139	140+		
Range, mmol/L	<2.06	2.06-2.57	2.58-3.09	3.10-3.61	3.62+		
No of case	26	26	34	15	21	122	
No of control	59	64	62	41	18	244	
Crude OR	1.0	0.94(0.48-1.83)	1.23(0.66-2.31)	0.87(0.41-1.85)	2.66(1.19-5.98)	1.15(0.93-1.42)	
Multivariable OR*	1.0	0.88(0.43-1.78)	1.17(0.61-2.24)	0.74(0.34-1.65)	2.37(1.00-5.64)	1.11(0.89-1.38)	
Total cholesterol							
Range, mg/dl	<180	180-199	200-219	220-239	240+		
Range, mmol/L	<4.65	4.65-5.16	5.17-5.67	5.68-6.19	6.20+		
No of case	42	30	34	39	34	179	
No of control	92	79	86	54	47	358	
Crude OR	1.0	0.85(0.49-1.49)	0.86(0.49-1.53)	1.59(0.90-2.79)	1.66(0.92-3.02)	1.16(0.98-1.37)	
Multivariable OR*	1.0	0.90(0.50-1.61)	0.88(0.49-1.59)	1.57(0.87-2.84)	1.69(0.91-3.16)	1.15(0.96-1.37)	
HDL-cholesterol							
Range, mg/dl	<40	40-49	50-59	60-69	70+		
Range, mmol/L	<1.03	1.03-1.28	1.29-1.54	1.55-1.80	1.81+		
No of case	12	28	40	11	31	122	
No of control	31	79	59	47	28	244	
Crude OR	1.0	0.93(0.41-2.07)	1.79(0.78-4.10)	0.61(0.23-1.63)	3.31(1.35-8.11)	1.31(1.07-1.60)	
Multivariable OR*	1.0	0.96(0.40-2.28)	1.98(0.81-4.83)	0.51(0.18-1.48)	3.92(1.39-11.09)	1.31(1.04-1.64)	
Non-HDL-cholesterol							
Range, mg/dl	<140	140-159	160-179	180-199	200+		
Range, mmol/L	<3.62	3.62-4.11	4.14-4.63	4.65-5.16	5.17+		
No of case	42	33	19	11	17	122	
No of control	102	45	50	31	16	244	
Crude OR	1.0	1.84(1.00-3.38)	0.93(0.49-1.75)	0.89(0.40-1.96)	2.57(1.16-5.65)	1.10(0.90-1.36)	
Multivariable OR*	1.0	1.89(1.00-3.58)	0.96(0.50-1.84)	0.80(0.35-1.85)	2.39(1.05-5.43)	1.08(0.86-1.35)	
Triglycerides							
Range, mg/dl	<100	100-149	150-199	200-249	250+		
Range, mmol/L	<1.12	1.12-1.68	1.69-2.24	2.25-2.81	2.82+		
No of case	47	35	20	8	12	122	
No of control	72	87	45	23	17	244	
Crude OR	1.0	0.61(0.35-1.06)	0.69(0.36-1.31)	0.54(0.23-1.29)	1.06(0.47-2.39)	0.95(0.77-1.16)	
Multivariable OR*	1.0	0.57(0.32-1.04)	0.73(0.36-1.46)	0.52(0.20-1.31)	1.11(0.47-2.60)	0.97(0.78-1.21)	

*Conditional odds ratios (OR) and 95% confidence intervals adjusted for blood pressure categories, anti-hypertensive medication use, diabetes mellitus, lipid medication use, body mass index, smoking status and alcohol consumptions.

†1-standard deviation (SD) of lipid profiles was 29.6mg/dL for LDL-cholesterol, 33.8mg/dL for total cholesterol, 14.0mg/dL for HDL-cholesterol, and 67.4mg/dL for triglycerides.

Table 5. Crude and multivariable conditional odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95%CI) of disabling dementia with history of stroke according to lipid categories

Disabling dementia with history of stroke						
	Lipid categories					1-SD increment†
LDL-cholesterol						
Range, mg/dl	<80	80-99	100-119	120-139	140+	
Range, mmol/L	<2.06	2.06-2.57	2.58-3.09	3.10-3.61	3.62+	
No of case	12	12	15	7	10	56
No of control	31	33	25	16	7	112
Crude OR	1.0	1.04(0.39-2.76)	1.51(0.58-3.91)	1.14(0.37-3.53)	3.96(1.11-14.12)	1.20(0.88-1.62)
Multivariable OR*	1.0	1.03(0.33-3.17)	1.61(0.55-4.67)	1.07(0.30-3.83)	3.09(0.73-13.02)	1.13(0.80-1.58)
Total cholesterol						
Range, mg/dl	<180	180-199	200-219	220-239	240+	
Range, mmol/L	<4.65	4.65-5.16	5.17-5.67	5.68-6.19	6.20+	
No of case	18	15	14	15	18	80
No of control	46	36	39	23	16	160
Crude OR	1.0	1.13(0.50-2.55)	0.91(0.38-2.23)	1.65(0.70-3.87)	3.23(1.25-8.35)	1.36(1.04-1.77)
Multivariable OR*	1.0	1.12(0.45-2.79)	0.88(0.34-2.28)	1.41(0.57-3.49)	2.62(0.90-7.69)	1.24(0.92-1.67)
HDL-cholesterol						
Range, mg/dl	<40	40-49	50-59	60-69	70+	
Range, mmol/L	<1.03	1.03-1.28	1.29-1.54	1.55-1.80	1.81+	
No of case	4	9	20	5	18	56
No of control	12	36	25	20	19	112
Crude OR	1.0	0.73(0.18-3.02)	2.52(0.65-9.72)	0.82(0.17-3.90)	3.01(0.77-11.79)	1.29(1.01-1.64)
Multivariable OR*	1.0	0.44(0.09-2.31)	2.21(0.48-10.19)	0.42(0.07-2.63)	3.28(0.63-17.19)	1.29(0.95-1.75)
Non-HDL-cholesterol						
Range, mg/dl	<140	140-159	160-179	180-199	200+	
Range, mmol/L	<3.62	3.62-4.11	4.14-4.63	4.65-5.16	5.17+	
No of case	23	12	8	4	9	56
No of control	54	18	25	11	4	112
Crude OR	1.0	1.44(0.59-3.52)	0.68(0.27-1.73)	0.81(0.24-2.76)	5.68(1.48-21.83)	1.14(0.85-1.53)
Multivariable OR*	1.0	1.46(0.50-4.26)	0.73(0.26-2.06)	0.70(0.18-2.79)	4.44(1.07-18.47)	1.10(0.79-1.54)
Triglycerides						
Range, mg/dl	<100	100-149	150-199	200-249	250+	
Range, mmol/L	<1.12	1.12-1.68	1.69-2.24	2.25-2.81	2.82+	
No of case	25	15	8	3	5	56
No of control	37	41	20	10	4	112
Crude OR	1.0	0.53(0.24-1.17)	0.66(0.26-1.66)	0.44(0.12-1.68)	1.93(0.50-7.44)	0.92(0.64-1.32)
Multivariable OR*	1.0	0.47(0.18-1.23)	0.53(0.17-1.63)	0.48(0.10-2.38)	2.35(0.52-10.64)	0.96(0.61-1.50)

*conditional odds ratios (OR) and 95% confidence intervals adjusted for blood pressure categories, anti-hypertensive medication use, diabetes mellitus, lipid medication use, body mass index, smoking status and alcohol consumptions.

†1-standard deviation (SD) of lipid profiles was 29.6mg/dL for LDL-cholesterol, 33.8mg/dL for total cholesterol, 14.0mg/dL for HDL-cholesterol, and 67.4mg/dL for triglycerides.

Table 6. Crude and multivariable conditional odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95%CI) of disabling dementia without history of stroke according to lipid categories

Disabling dementia without history of stroke						
	Lipid categories					1-SD increment†
LDL-cholesterol						
Range, mg/dl	<80	80-99	100-119	120-139	140+	
Range, mmol/L	<2.06	2.06-2.57	2.58-3.09	3.10-3.61	3.62+	
No of case	14	14	19	8	11	66
No of control	28	31	37	25	11	132
Crude OR	1.0	0.90(0.36-2.28)	1.03(0.45-2.38)	0.69(0.25-1.90)	1.94(0.67-5.63)	1.11(0.83-1.48)
Multivariable OR*	1.0	0.75(0.26-2.21)	0.90(0.35-2.33)	0.51(0.16-1.64)	1.75(0.52-5.93)	1.07(0.78-1.49)
Total cholesterol						
Range, mg/dl	<180	180-199	200-219	220-239	240+	
Range, mmol/L	<4.65	4.65-5.16	5.17-5.67	5.68-6.19	6.20+	
No of case	24	15	20	24	16	99
No of control	46	43	47	31	31	198
Crude OR	1.0	0.70(0.32-1.51)	0.82(0.39-1.73)	1.49(0.70-3.20)	1.07(0.48-2.35)	1.03(0.83-1.29)
Multivariable OR*	1.0	0.83(0.36-1.93)	0.85(0.38-1.91)	1.62(0.70-3.73)	1.18(0.50-2.78)	1.02(0.80-1.31)
HDL-cholesterol						
Range, mg/dl	<40	40-49	50-59	60-69	70+	
Range, mmol/L	<1.03	1.03-1.28	1.29-1.54	1.55-1.80	1.81+	
No of case	8	19	20	6	13	66
No of control	19	43	34	27	9	132
Crude OR	1.0	1.00(0.37-2.68)	1.28(0.44-3.75)	0.45(0.12-1.66)	4.78(1.21-18.94)	1.35(0.94-1.93)
Multivariable OR*	1.0	0.94(0.30-2.89)	1.62(0.50-5.24)	0.33(0.08-1.41)	6.33(1.23-32.67)	1.33(0.88-1.99)
Non-HDL-cholesterol						
Range, mg/dl	<140	140-159	160-179	180-199	200+	
Range, mmol/L	<3.62	3.62-4.11	4.14-4.63	4.65-5.16	5.17+	
No of case	19	21	11	7	8	66
No of control	48	27	25	20	12	132
Crude OR	1.0	2.20(0.93-5.16)	1.11(0.46-2.71)	0.91(0.32-2.59)	1.64(0.56-4.80)	1.07(0.80-1.43)
Multivariable OR*	1.0	2.12(0.80-5.58)	1.14(0.45-2.93)	0.73(0.22-2.48)	1.76(0.54-5.70)	1.07(0.77-1.50)
Triglycerides						
Range, mg/dl	<100	100-149	150-199	200-249	250+	
Range, mmol/L	<1.12	1.12-1.68	1.69-2.24	2.25-2.81	2.82+	
No of case	22	20	12	5	7	66
No of control	35	46	25	13	13	132
Crude OR	1.0	0.67(0.31-1.48)	0.73(0.29-1.84)	0.61(0.19-1.94)	0.81(0.28-2.39)	0.96(0.75-1.22)
Multivariable OR*	1.0	0.73(0.30-1.78)	0.88(0.32-2.46)	0.72(0.20-2.56)	0.94(0.29-3.11)	1.01(0.76-1.33)

*conditional odds ratios (OR) and 95% confidence intervals adjusted for blood pressure categories, anti-hypertensive medication use, diabetes mellitus, lipid medication use, body mass index, smoking status and alcohol consumptions.

†1-standard deviation (SD) of lipid profiles was 29.6mg/dL for LDL-cholesterol, 33.8mg/dL for total cholesterol, 14.0mg/dL for HDL-cholesterol, and 67.4mg/dL for triglycerides.

図1. 飽和脂肪酸の1SD増加に対する認知症の
多変量調整オッズ比

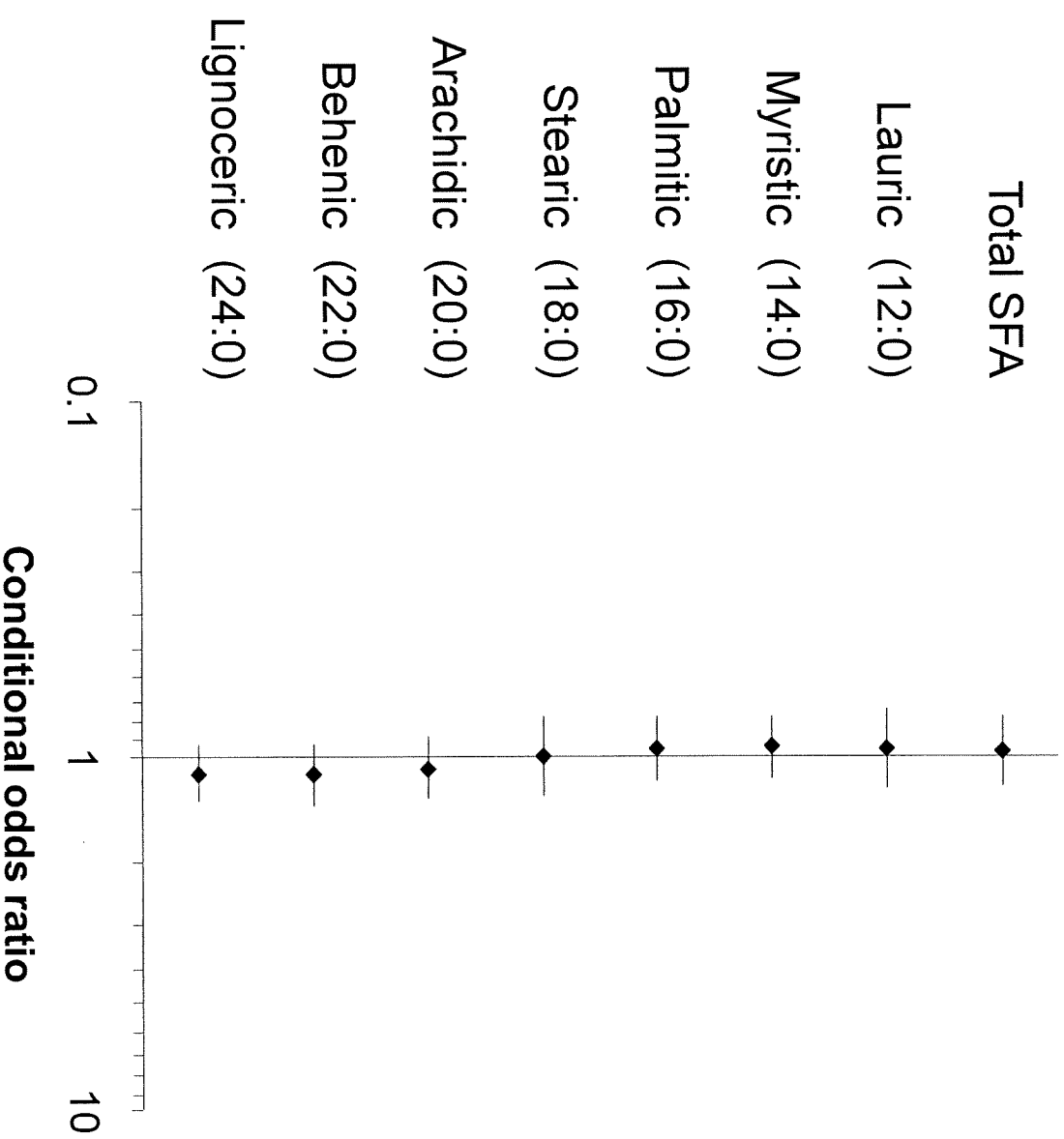


図2. 単価不飽和脂肪酸の1SD増加に対する認知症の
多変量調整オッズ比

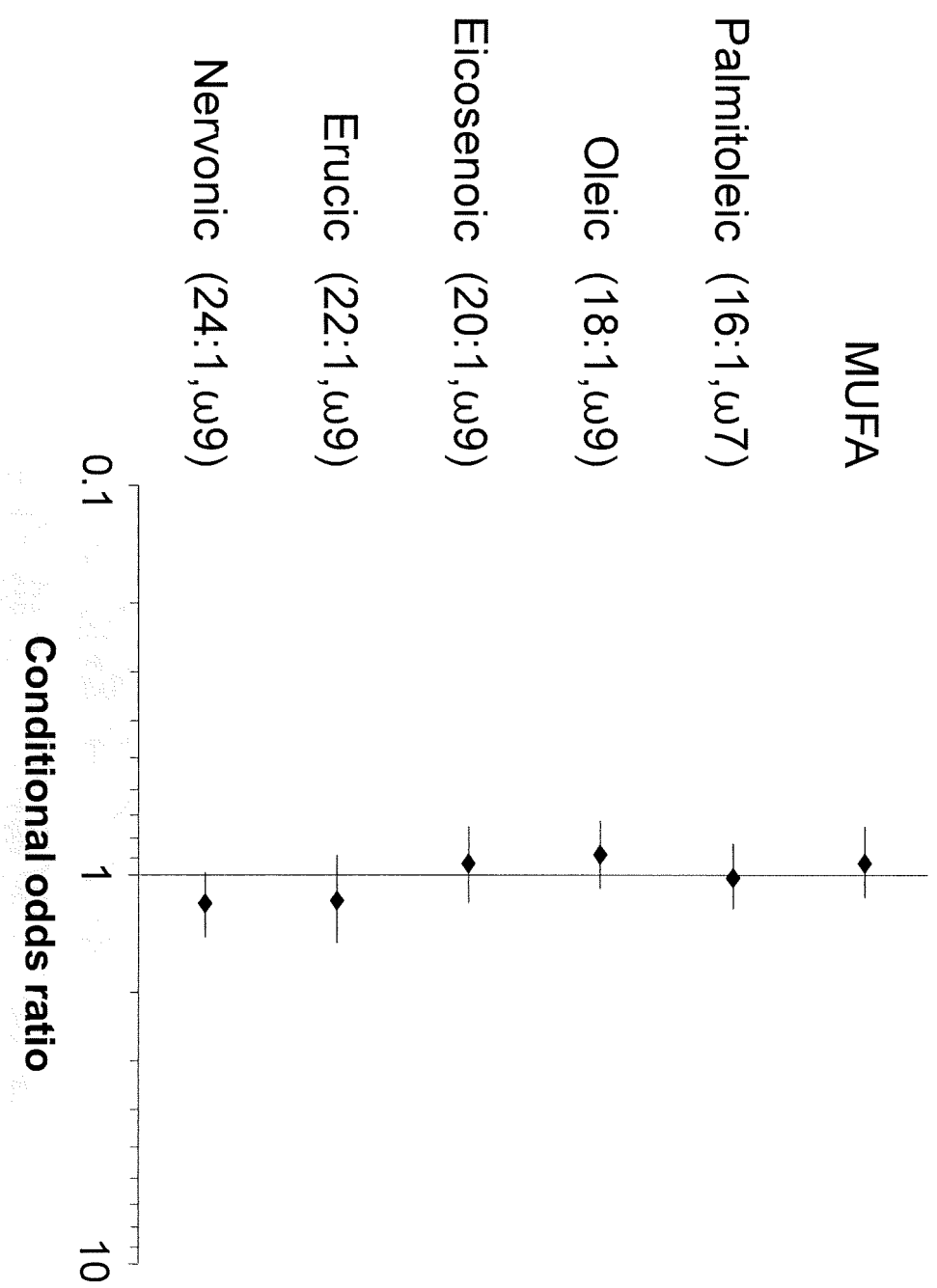


図3. ω -6系不飽和脂肪酸の1SD増加に対する認知症の
多変量調整オッズ比

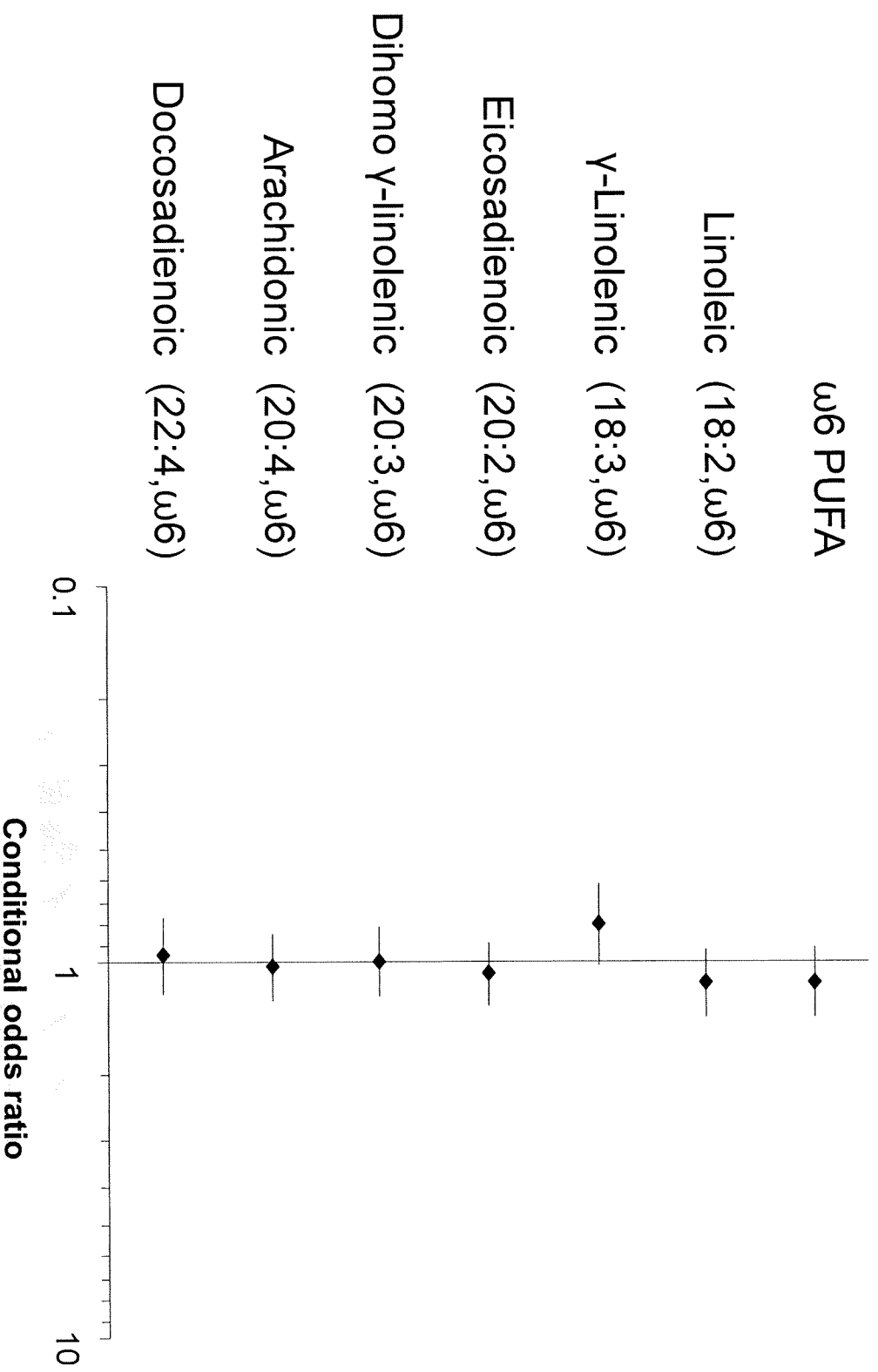


図4. ω -3系不飽和脂肪酸の1SD増加に対する認知症の
多変量調整オッズ比

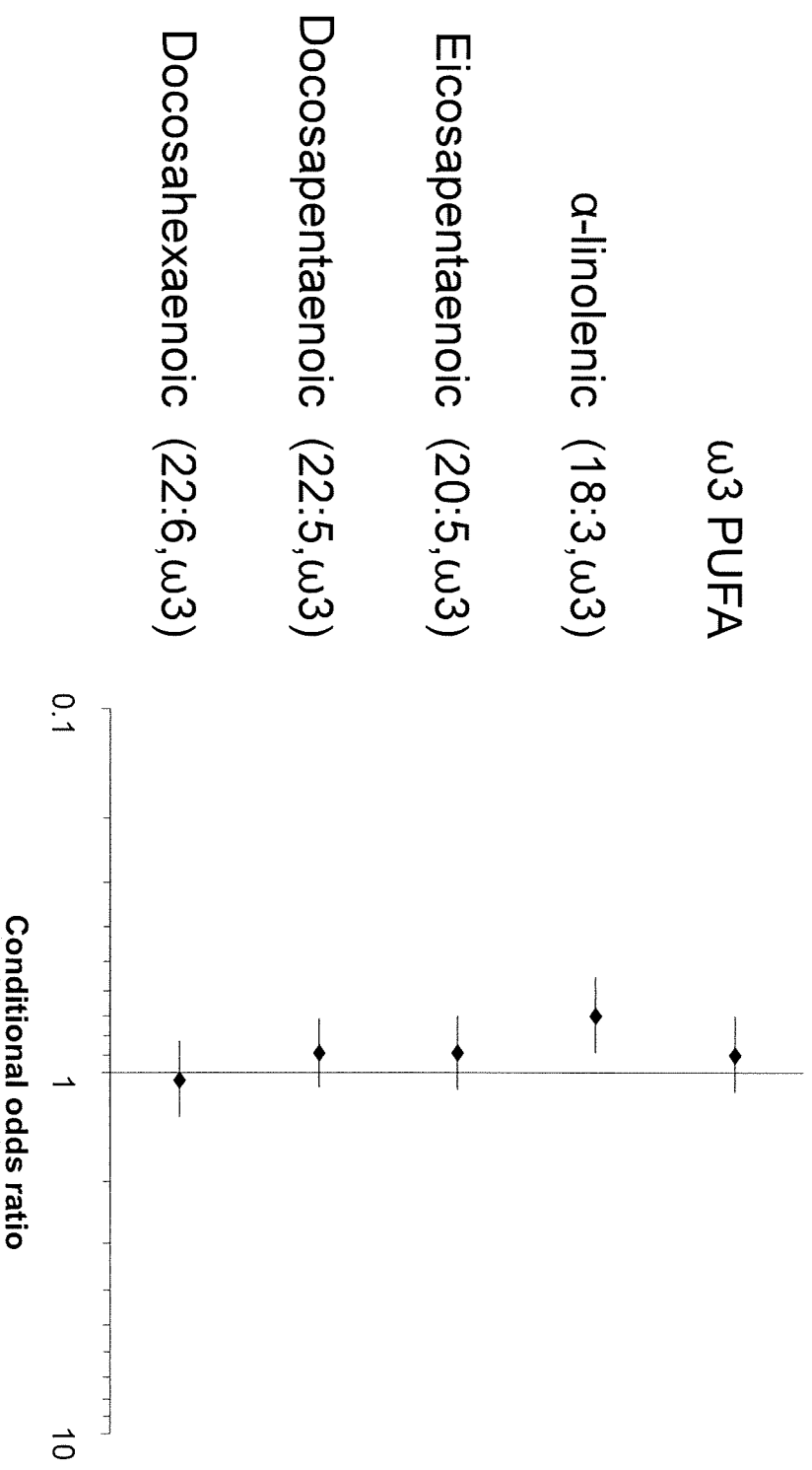
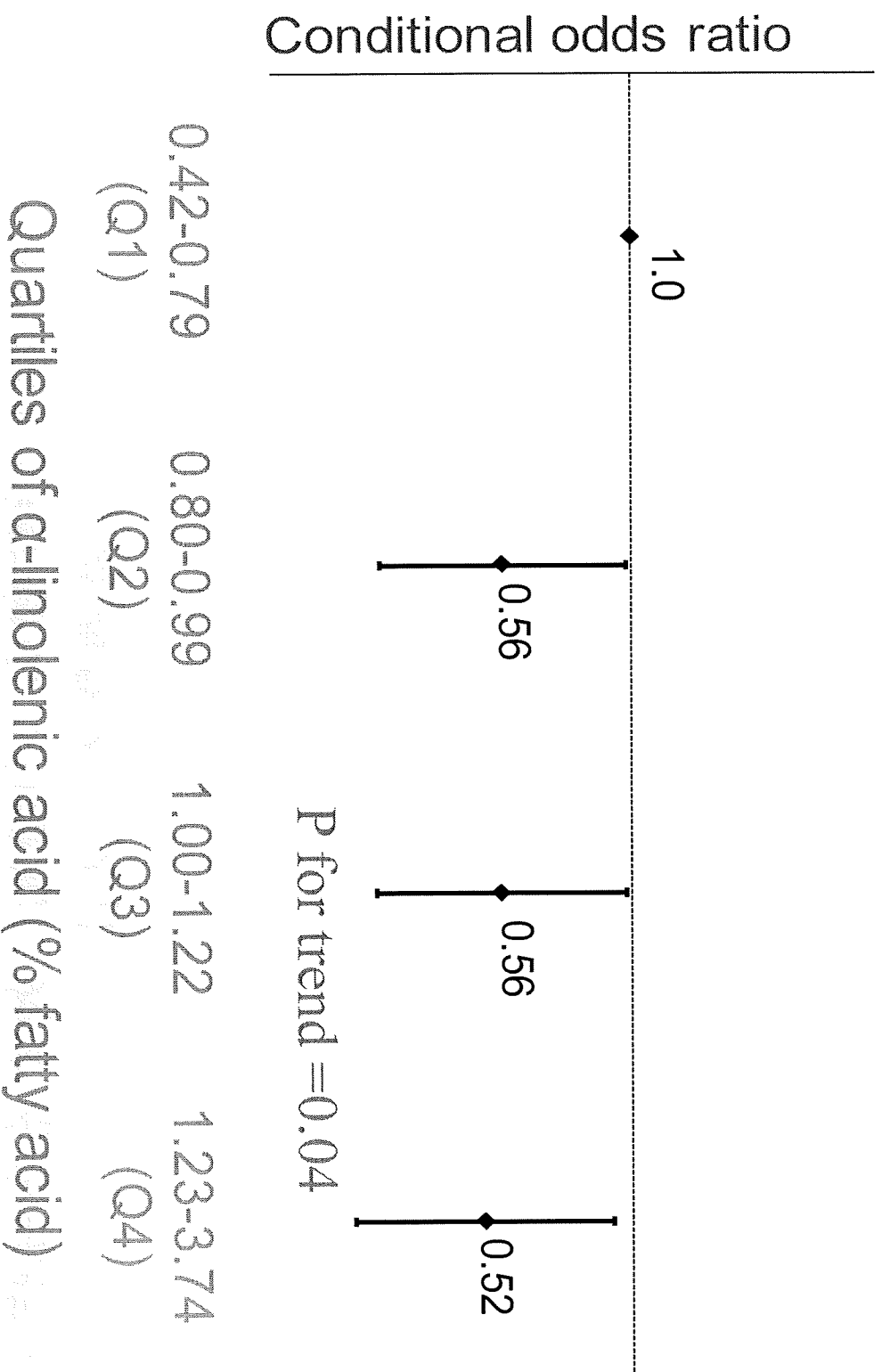
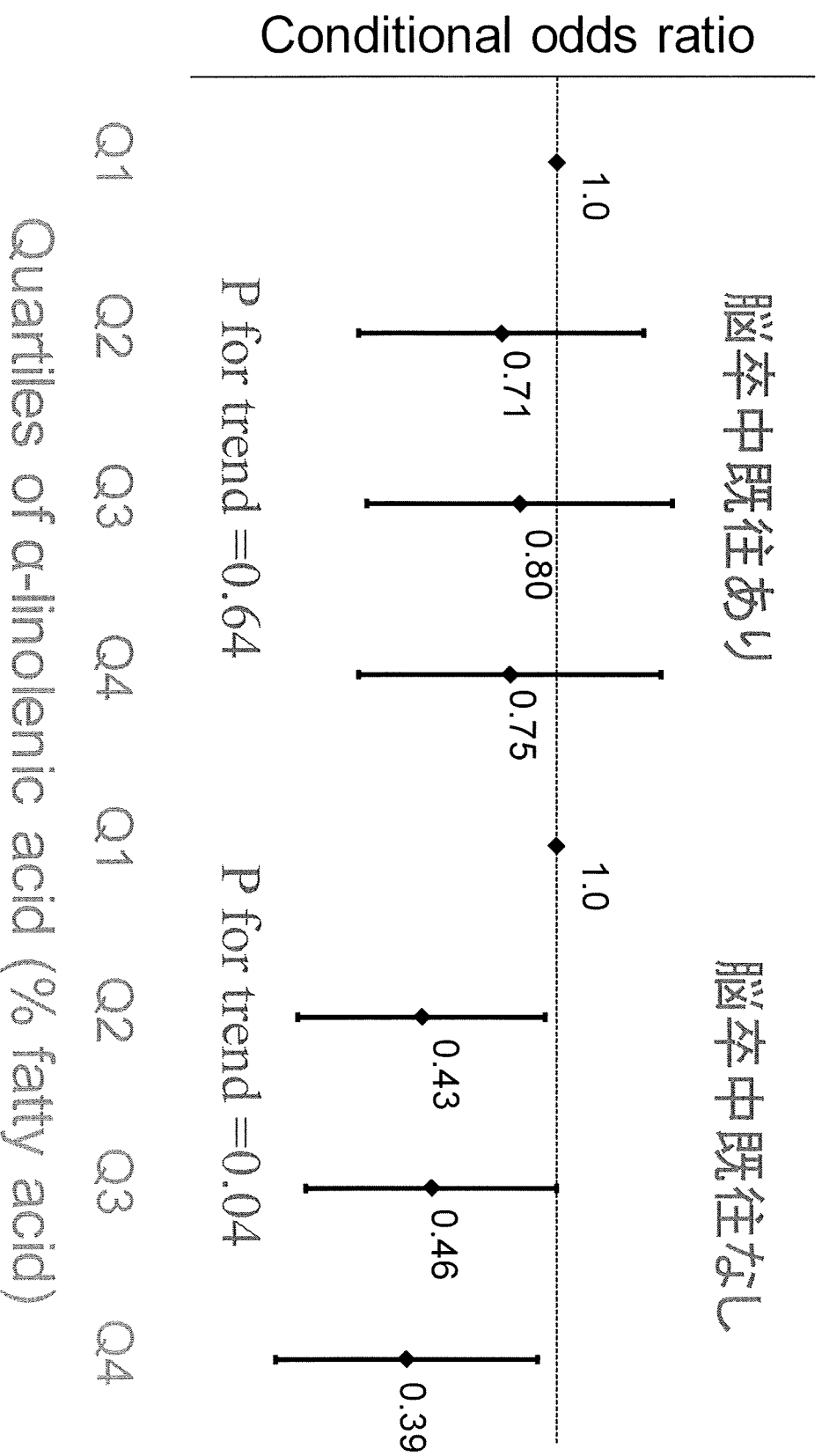


図5. α リノレン酸の4分位別オッズ比



**図6. 脳卒中既往の有無別に見た
αリノレン酸の4分位別オッズ比**



要介護認知症の危険因子・抑制因子の探求に関する前向き疫学研究

要介護認知症発症の妥当性に関する研究

分担研究者 朝田 隆 筑波大学大学院人間総合科学研究科教授

研究要旨

要介護認知症発症の指標として、介護保険の主治医意見書における「認知症高齢者の日常生活自立度」を用いた場合の妥当性について、精神科医の評価による認知症総合診断モデルをゴールドスタンダードとして比較し、その有用性を検討した。対象は茨城県某地域在住の65歳以上の男女のうち、自治体主催の認知症予防事業参加者34名である。(1)主治医意見書による要介護認知症診断と、(2)精神科医の評価による認知症総合診断モデルによる認知症診断を、それぞれ独立して対象者に実施し、認知症総合診断モデルをゴールドスタンダードとした場合の主治医意見書による要介護認知症診断の感度・特異度を、日常生活自立度のランク別に算出した。日常生活自立度ランクⅠ以上を要介護認知症とした場合の要介護認知症診断の感度は64(34-87)%、特異度は80(56-94)%、ランクⅡa以上とした場合には感度は36(12-66)%、特異度は90(68-98)%、ランクⅡb以上とした場合には感度29(8-59)%、特異度95(75-100)%、ランクⅢa以上とした場合には感度14(3-44)%、特異度95(75-100)%であった。これより、要介護認知症の基準を日常生活自立度Ⅱa以上とした場合の特異度は90%となり、コホート研究において危険因子との関連を検討する場合には、概ね堪えうる診断基準であると考えられた。しかしながら、感度がきわめて低いことから、この診断基準をもって認知症の有病の把握を行うには適切でないと判断された。

A. 研究目的

地域における認知症対策を効果的かつ効率的に行うためには、その疾病負荷の基本情報となる認知症の有病・発症率やその危険因子に関する疫学的エビデンスを蓄積することが基本であるが、認知症の有病・発症を地域ベースで把握することはきわめて困難である。このため、本厚生労働科学研究では、介護保険情報を用いた要介護認知症の発症登録を試み、健診情報等と突合することにより危険因子を明らかにすることを目的としているが、そのためにはその登録方法の妥当性を検証することが肝要となる。

そこで本研究では、介護情報を用いた要介護認知症として(1)主治医意見書における「認知症高齢者の日常生活自立度」をもとに登録を行い、その妥当

性を(2)精神科医の評価による認知症総合診断モデルをゴールドスタンダードとして比較した。

B. 研究対象と方法

対象は茨城県某地域在住の65歳以上の男女のうち、自治体主催の認知症予防事業参加者で今回の妥当性研究への参加に同意の得られた34人である。

(1)主治医意見書による要介護認知症診断

介護保険の主治医意見書における「認知症高齢者の日常生活自立度」判定基準を用いて診断・登録を行った。本判定基準では、「何らかの痴呆を有するが、日常生活は家庭内及び社会的にほぼ自立している」者はランクⅠ、「日常生活に支障を来すような症

状・行動や意思疎通の困難さが見られても、誰かが注意していれば自立できる」ものはランクⅡ、「日常生活に支障を来すような症状・行動や意思疎通の困難さが時々見られ、介護を必要とする」ものはランクⅢ、「日常生活に支障を来すような症状・行動や意思疎通の困難さが頻繁に見られ、常に介護を必要とする」ものはランクⅣ、「著しい精神症状や問題行動或いは重篤な身体疾患(意思疎通が全くできない寝たきり状態)が見られ、専門医療を必要とする」ものはランクⅤとされている。さらに、ランクⅡは上記の状態が家庭外で見られる場合(ランクⅡa)と家庭内でも見られる場合(ランクⅡb)、ランクⅢは上記の状態が日中を中心として見られる場合(ランクⅢa)と夜間を中心として見られる場合(ランクⅢb)の、それぞれ2つのランクに細分化されている。

本研究では、認知症を有しないものはランク0と定義し、ランクⅡa以上のものを要介護認知症と診断した。

(2) 精神科医の評価による認知症総合診断モデル

本研究でゴールドスタンダードとして用いた精神科医の評価による認知症総合診断モデルは、国際老年精神医学会(International Psychogeriatric Association)によって定義された加齢関連認知低下(Aging-Associated Cognitive Decline: AACD)に基づいて開発された客観性の高い認知症診断指標であり、5-cogの通称で知られるものである。

具体的には、認知機能5項目(①注意:attention、②記憶:memory、③視空間認知:visuospatial function、④言語:language、⑤思考:reasoning)を精神科医が計量的に評価し、その得点を用いて認知症の診断が行われる。認知機能5項目の計量化としては、①注意(attention)では日本版 Set Dependency Activity を、②記憶(memory)では Category Cued Recall を、③視空間認知(visuospatial function)では Clock Drawing を、④言語(language)では Category Fluency Test を、⑤思考(reasoning)では Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised (WAIS-R)を用いて得点化を行った。認知機能5項目の各得点はz変換を用いて標準化(平

均值0、標準偏差1の正規分布化)を行った上で、年齢(5歳区切り)、性別、教育歴(教育期間:<8年、9-12年、≥13年)を調整したロジスティック回帰分析を用いてモデル化され、標準化後の認知機能5項目の各得点がそれぞれ-1未満の場合にはその項目を陽性とし、陽性の項目が2個以上の場合に認知症ありと診断した。

なお、この認知症総合診断モデルは精神科医による臨床診断と比較しても妥当であることが確認されている。すなわち、認知症総合診断モデルと臨床診断との間のカッパ係数は0.48(95%信頼区間:0.23-0.72, p 値<0.001)とその一致性を示しており、総合診断モデルをゴールドスタンダードとして用いることに問題はないと考えられる。

統計解析

妥当性の検討を目的として、認知症の簡易診断の方法としての(1)主治医意見書による要介護認知症診断と、ゴールドスタンダードとしての(2)精神科医の評価による認知症総合診断モデルによる認知症診断を、それぞれ独立して対象者に対して実施した。

妥当性の検討には、感度と特異度および receiver operating characteristic (ROC) 曲線を用いた。統計解析には SAS version 9.13 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA)を用いた。

C. 研究結果

参加者34人のうち、主治医意見書における「認知症高齢者の日常生活自立度」の判定は、ランク0が21人、ランクⅠが6人、ランクⅡaが2人、ランクⅡbが2人、ランクⅢaが3人であった。一方、精神科医の評価による認知症総合診断モデルでは14人が認知症ありと診断された。

ランクⅡa以上を有する者を要介護認知症診断による認知症ありとした場合、18人が主治医意見書による簡易診断および精神科医の評価による総合診断モデルの双方で認知症なし、9人が総合診断モデルのみ認知症あり、2人が簡易診断のみで認知症あり、5人が簡易診断および総合診断モデルの双方で認知症ありと診断された(表1)。この場合の感度は