

Results

In the patient and control groups, appropriate sagittal 3D-FSPGR images without apparent motion artifacts were successfully obtained and analyzed using VBM.

Comparison of CSF objects among the iNPH, AD, and control groups by using VBM

The VBM analyses of CSF objects using the two-tailed *t* test ($p < 0.05$, FDR-corrected) revealed a large cluster with increased density in the lateral ventricle/Sylvian fissure area

and another with decreased CSF density in the bilateral high convexity/midline area in the iNPH patients as compared with the AD patients (Fig. 1a–c). A comparison between the iNPH patients and healthy controls also revealed a similar pattern of altered CSF distribution in iNPH, i.e., increased CSF space in the lateral ventricle/Sylvian fissure area and decreased CSF space in the high convexity/midline area (Fig. 1d–f). In contrast, a comparison of AD patients and healthy controls revealed clusters with increased CSF space in the lateral ventricle/Sylvian fissure area in the AD patients but no clusters with decreased CSF space (Fig. 1g–i).

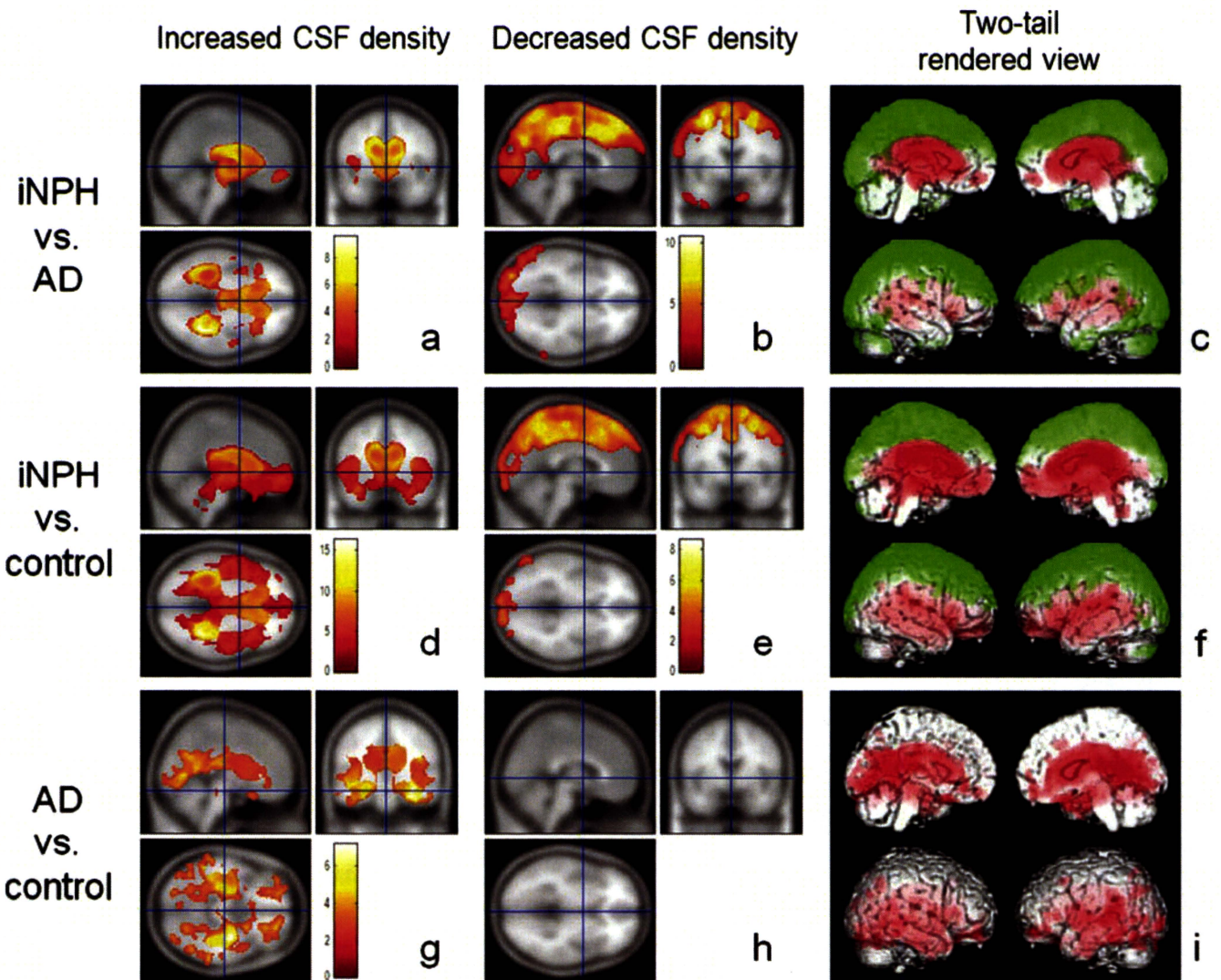


Fig. 1 Difference in CSF densities among iNPH patients, AD patients, and healthy controls, by VBM analyses. **a–c** iNPH patients vs. AD patients; **d–f** iNPH patients vs. controls; **g–i** AD patients vs. controls; **a, d, g** areas with increased CSF density with $p < 0.05$ (false-discovery rate (FDR)-corrected); **b, e, h** areas with decreased CSF density with $p < 0.05$ (FDR-corrected); **c, f, i** volume-rendered images for increased (red) and decreased (green) CSF density areas. In the

iNPH patients, increased CSF density in the lateral ventricle and/or periSylvian area and decreased CSF density in the high convexity/midline area are simultaneously observed when compared to the AD patients or healthy controls (**a–c, d–f**). In contrast, AD patients showed only an increased CSF density in the lateral ventricle and periSylvian areas, as compared to the healthy controls (**g–i**)

Discrimination of the iNPH group from the AD and control groups using VBM-based ROIs

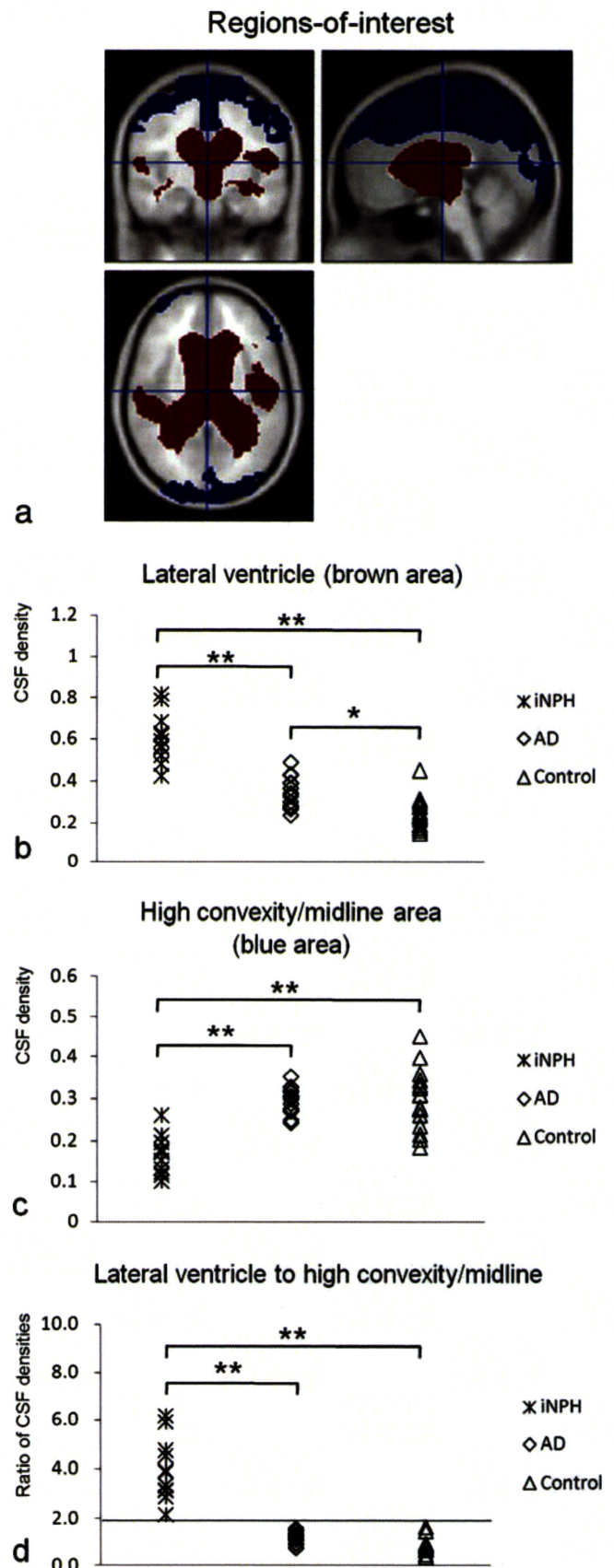
When using ROIs generated from the results of VBM analyses (Fig. 2a), the relative CSF volumes in the lateral ventricle/Sylvian fissure ROI in the iNPH patients (range, 42.2–81.9%; mean±standard deviation, 60.1±11.6%) were higher than those in the AD patients (23.7–48.6%, 34.2±7.4%) and controls (14.1–45.0%, 24.1±7.7%; one-way ANOVA, $p<0.001$; post hoc Tukey's test, $p<0.001$; Fig. 2b). Meanwhile, CSF volumes in the high convexity/midline ROI in the iNPH patients (10.1–26.1%, 16.3±4.6%) were lower than those in other two groups (AD, 24.3–35.2%, 29.6±3.1%; controls, 18.5–45.1%, 29.6±6.9%; one-way ANOVA, $p<0.001$; post hoc Tukey's test, $p<0.001$; Fig. 2c). These results corresponded well with the results of the VBM analyses.

In addition, the ratio of the CSF volume in the lateral ventricle/Sylvian fissure ROI to that in the high convexity/midline ROI in the iNPH patients (2.2–6.2, 3.9±1.2) was remarkably greater than that in the other two groups (AD, 0.7–1.6, 1.2±0.3; control, 0.4–1.6, 0.9±0.3; one-way ANOVA, $p<0.001$; post hoc Tukey's test, $p<0.001$; Fig. 2d). There were no overlaps in this ratio between the iNPH and AD or control groups, and the cutoff level was set to 1.9 (Fig. 2d).

Discussion

By performing VBM analyses using CSF objects extracted from MRI images, we successfully detected significant abnormalities in the CSF space of the iNPH patients. We detected an increase in the CSF space in the lateral ventricle/Sylvian fissure area and a decrease in that in the high convexity/midline area as compared to the corresponding CSF space in AD patients and healthy individuals. The characteristic pattern of reciprocal changes regarding the increase and decrease in the CSF space in

Fig. 2 CSF densities of the two ROIs at the lateral ventricle and high convexity/midline areas, in the iNPH, AD, and control groups. **a** ROIs generated from VBM results (brown lateral ventricle area; blue high convexity/midline area); **b** CSF density of the ROI at the lateral ventricle area; **c** CSF density of the ROI at the high convexity/midline area; **d** the ratio of the CSF density at the lateral ventricle area to that at the high convexity/midline area. CSF density in the lateral ventricle area was significantly larger and that in the high convexity/midline area was significantly smaller in the iNPH patients than that in the other groups; however, there are substantial overlaps among these groups (b, c). In contrast, the ratio of the CSF density in the lateral ventricle area to that in the high convexity/midline area is remarkably larger in iNPH patients than that in other groups, without any overlaps; a cutoff line can be placed at a ratio value of 1.9 (d). * $p<0.01$; ** $p<0.001$



iNPH patients convincingly supports the results of previous studies [3, 4]. Moreover, by using this technique, iNPH can be discriminated from the other conditions when the ratio of the CSF space in the lateral ventricle/Sylvian fissure area to that in the high convexity/midline area is utilized.

In this study, the VBM-based ROIs placed on the lateral ventricle/Sylvian fissure and high convexity/midline areas showed significant differences in the CSF space between iNPH patients and AD patients or healthy controls. However, substantial overlaps were observed among these groups, because ventricular dilatation and narrow high convexity/midline CSF spaces in themselves appear to be relatively nonspecific findings. However, the ratio of the CSF space in the two ROIs could distinguish iNPH patients from the other two groups, without any overlaps. This result suggests that our method can readily detect marked ventricular dilatation paradoxically associated with the substantial narrowing of the high convexity/midline CSF space, which is considered to be a characteristic structural change occurring in iNPH patients, although the mechanisms causing these changes remain unknown.

Accurate diagnosis by noninvasive procedures is one of the important issues in the clinical management of iNPH. Either a CSF tap test with CSF drainage of 30–50 mL or a continuous CSF drainage test is considered effective for determining whether a shunt surgery is indicated [1, 2]; however, noninvasive neuroimaging techniques are needed for guiding these invasive procedures. Marked ventricular dilatation (Evans' index ≥ 0.3), a principal imaging feature in iNPH, is a mandatory but nonspecific finding that can be observed in other hydrocephalic conditions; it may be the result of age-related or abnormal atrophic changes [15]. Several imaging findings such as diffuse white matter lesions, increased CSF flow velocity at the aqueduct, and backflow of the contrast agents or radioisotopes into the lateral ventricle have been reported; however, their diagnostic roles remain controversial [16–18]. Compared with the aforementioned findings, the narrowing of the CSF space in the high convexity/midline areas appears to be more characteristic in iNPH. This finding, however, has always been assessed by visual interpretation, which could be one of the reasons for substantial overlaps between iNPH and other conditions [3, 4]. On the other hand, VBM used to examine a narrowed high convexity/midline CSF space existing along with a dilated lateral ventricle/Sylvian fissure by utilizing the ratio of the CSF space in the two areas is an objective and quantitative method for detecting this characteristic structural change in iNPH. Thus, it may be a potential to become a unique and powerful tool for accurately diagnosing iNPH, although our study did not directly reveal the diagnostic performance of this method or its advantages over other methods.

This study has several limitations. First, we did not perform any comparison between this method and visual interpretations because of the considerable patient selection bias for structural changes. We examined patients with possible iNPH as defined by the guidelines, which signified that all the patients demonstrated marked ventricular dilatation and a narrowed high-convexity CSF space. The AD patients that we examined were diagnosed as probable AD, indicating that imaging findings mimicking iNPH had already been excluded. Hence, a definite advantage of VBM over visual assessment in diagnosing iNPH has not been demonstrated by this study, but it should be determined by prospective studies that enroll patients in whom iNPH is suspected clinically before interpreting imaging findings.

Second, we could not confirm whether this technique can predict the clinical outcome after shunt surgery or whether it can monitor the effectiveness of the procedure, because only two patients in this study underwent the surgery. Furthermore, it remains unknown whether this technique can predict the results of the CSF tap test, because all the iNPH patients included in this study responded positively to the test. Prospective studies with larger sample sizes using the data before and after the procedures are essential for confirming the diagnostic role and clinical significance of VBM in iNPH management.

A technical issue in this study is the accuracy of the automatic segmentation of the CSF objects from the MRI images. We used CSF objects instead of those of the gray matter, which is almost always used in VBM, because the direct assessment of alterations in the CSF space was thus possible as well as because of the difficulty in segmenting gray matter objects in iNPH patients due to remarkable geometric changes and/or white matter lesions. Although several previous studies have used CSF objects [19–21], segmentation of the CSF object can be relatively inaccurate as compared to that of gray or white matter, because there are no probability maps for bone or other non-brain structures in SPM. Although the precision of CSF objects has not been fully validated, our results suggest that the use of CSF objects can contribute to a ready assessment of minute alterations in the CSF spaces in iNPH, and possibly in other neurological disorders such as communicating or non-communicating hydrocephalus with various causes.

Finally, we did not confirm the advantages of the fully automated VBM technique over classical volumetric techniques such as manual tracing and region-growing methods. However, we assume that these classical techniques would not be suitable for measuring alterations in the CSF space in iNPH patients because these techniques may not correctly measure the narrowed CSF space at the high-convexity area due to partial volume effects at the obliterated sulci and cisterns, although these can measure

the volume in the dilated ventricle and Sylvian fissure. In addition, these classical techniques are generally difficult, time-consuming, and can include substantial errors during measurement.

In conclusion, VBM using CSF objects can detect characteristic morphological changes, i.e., the coexistence of a dilated lateral ventricle/Sylvian fissure with a narrowed high convexity/midline CSF space in iNPH patients, by using the ratio of the CSF volume in the two areas. VBM may thus have the potential to detect subtle alterations in the CSF space and accurately discriminate iNPH from other neurological conditions.

Acknowledgments This work was partially supported by a Health and Labour Sciences Research Grant from the Ministry of Health, Labor, and Welfare, Japan (2008-Nanchi-17) and by a Grant-in-Aid for Strategic Medical Science Research Center from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology, Japan.

Conflict of interest statement We declare that we have no conflict of interest.

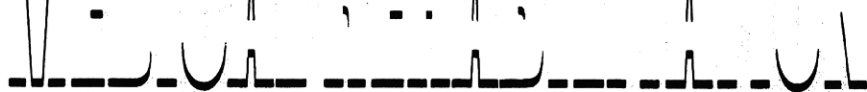
References

1. Relkin N, Marmarou A, Klinge P, Bergsneider M, Black PM (2005) Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 57:S4–S16
2. Ishikawa M, Hashimoto M, Kuwana N, Mori E, Miyake H, Wachi A, Takeuchi T, Kazui H, Koyama H (2008) Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 48:S1–S23
3. Kitagaki H, Mori E, Ishii K, Yamaji S, Hirono N, Imamura T (1998) CSF spaces in idiopathic normal pressure hydrocephalus: morphology and volumetry. *AJNR Am J Neuroradiol* 19:1277–1284
4. Sasaki M, Honda S, Yuasa T, Iwamura A, Shibata E, Ohba H (2008) Narrow CSF space at high convexity and high midline areas in idiopathic normal pressure hydrocephalus detected by axial and coronal MRI. *Neuroradiology* 50:117–122
5. Ashburner J, Friston KJ (2000) Voxel-based morphometry—the methods. *Neuroimage* 11:805–821
6. Baron JC, Chetelat G, Desgranges B, Percey G, Landeau B, de la Sayette V, Eustache F (2001) In vivo mapping of gray matter loss with voxel-based morphometry in mild Alzheimer's disease. *Neuroimage* 14:298–309
7. Karas GB, Burton EJ, Rombouts SA, van Schijndel RA, O'Brien JT, Scheltens P, McKeith IG, Williams D, Ballard C, Barkhof F (2003) A comprehensive study of gray matter loss in patients with Alzheimer's disease using optimized voxel-based morphometry. *Neuroimage* 18:895–907
8. Rosen HJ, Gorno-Tempini ML, Goldman WP, Perry RJ, Schuff N, Weiner M, Feiwell R, Kramer JH, Miller BL (2002) Patterns of brain atrophy in frontotemporal dementia and semantic dementia. *Neurology* 58:198–208
9. Josephs KA, Whitwell JL, Dickson DW et al (2008) Voxel-based morphometry in autopsy proven PSP and CBD. *Neurobiol Aging* 29:280–289
10. Burton EJ, Karas G, Paling SM, Barber R, Williams ED, Ballard CG, McKeith IG, Scheltens P, Barkhof F, O'Brien JT (2002) Patterns of cerebral atrophy in dementia with Lewy bodies using voxel-based morphometry. *Neuroimage* 17:618–630
11. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM (1984) Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 34:939–944
12. Ashburner J (2007) A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage* 8:95–113
13. Genovese CR, Lazar NA, Nichols T (2002) Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *Neuroimage* 15:870–878
14. Brett M, Anton J, Valabregue R (2002) Region of interest analysis using an SPM toolbox. 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain (abstract)
15. Adachi M, Kawanami T, Ohshima F, Kato T (2006) Upper midbrain profile sign and cingulate sulcus sign: MRI findings on sagittal images in idiopathic normal-pressure hydrocephalus, Alzheimer's disease, and progressive supranuclear palsy. *Radiat Med* 24:568–572
16. Bateman GA, Levi CR, Schofield P, Wang Y, Lovett EC (2005) The pathophysiology of the aqueduct stroke volume in normal pressure hydrocephalus: can co-morbidity with other forms of dementia be excluded? *Neuroradiology* 47:741–748
17. Tullberg M, Jensen C, Ekholm S, Månsson JE, Fredman P, Wikkelsø C (2001) Normal pressure hydrocephalus: vascular white matter changes on MR images must not exclude patients from shunt surgery. *AJNR Am J Neuroradiol* 22:1665–1673
18. Vanneste J, Augustijn P, Davies GA, Dirven C, Tan WF (1992) Normal-pressure hydrocephalus. Is cisternography still useful in selecting patients for a shunt? *Arch Neurol* 49:366–370
19. Della Nave R, Ginestroni A, Tessa C, Cosottini M, Giannelli M, Salvatore E, Sartucci F, De Michele G, Dotti MT, Piacentini S, Mascalchi M (2008) Brain structural damage in spinocerebellar ataxia type 2. A voxel-based morphometry study. *Mov Disord* 23:899–903
20. Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS (2001) A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage* 14:21–36
21. Kaasinen V, Maguire RP, Kurki T, Brück A, Rinne JO (2005) Mapping brain structure and personality in late adulthood. *Neuroimage* 24:315–322

ISSN 1346-0773

文献略称 MB Med Reha

MEIHOI DEQUADITATION



No.124 別刷

アンチエイジングとリハビリテーション
2010年11月5日発行

株式会社 全日本病院出版会

特集：アンチエイジングとリハビリテーション



認知機能の加齢変化とアンチエイジング

安藤富士子*¹ 西田裕紀子*² 下方浩史*³

Abstract 一般地域在住の高齢者の認知機能において知識や長期記憶、概念は70歳代まで保たれているが、計算や物品名の想起、情報処理のスピードや正確性は70歳代から低下する。認知機能の加齢変化に関連する要因のなかで予防的に働く要因は、社会心理学的要因(高学歴、社会的訓練、配偶者の知的レベル、社会的交流や学習の機会、趣味、生き甲斐)や、生活習慣(抗酸化ビタミンやフラボノイド、DHAの多いバランスのとれた食事、適度な飲酒、禁煙、適度な運動)であり、危険因子となるのは高血圧症、糖尿病、脂質異常症、喫煙などである。総合的に危険因子を排除し、生活習慣を整え、知的生活を送り、人生を充実させることが加齢に伴う認知機能低下を防ぐ優れた方策である。

Key words 認知機能(cognition)、知能(intelligence)、加齢変化(age-related change)、縦断疫学(longitudinal study)、国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究(National Institute for Longevity Sciences-Longitudinal Study of Aging; NILS-LSA)

認知機能とは

「認知」という言葉は心理学領域のみならず、最近では一般社会でも頻用される言葉であるが、その定義は必ずしも一定していない。さらに従来「痴呆」と呼ばれていた疾患の名称が2004年から「認知症」と変更になったため、巷には「認知」、「認知機能」、「軽度認知機能障害」、「認知症」といった言葉が氾濫しているが、そのなかに含まれる「認知」という言葉の概念にはそれぞれ若干のずれがある。

心理学領域での一般的な定義によると「認知」とはヒトが外界からの刺激を認識する一連の作業で

あり、見たり聞いたり(知覚や注意)、覚えたり(記憶)、考えたり(思考)といった人間の脳内で働く総合的な知的活動である¹⁾²⁾。我々は外界の姿を忠実に捉えているわけではなく、外界からの複雑かつ多岐にわたる刺激のなかから、常に自分に必要な刺激を選択して収集し(注意)、過去の記憶や経験、思考を交えてそのものの意味や価値を判断(認知)している。

しかし、認知の過程そのものは外界から判断することはできない。そこで認知は、個人の行動(出力)から判断される³⁾。例えば認知心理学では刺激の入力から反応の出力までの一連の情報処理システムを研究する²⁾。さらには認知機能を「ヒトの高次機能としての情報処理活動の総称」として捉える考え方もある。その場合、認知機能は知能とほぼ同等の意味であり、単に外界からの刺激を認知するだけでなく、合理的に思考・行動し、その環境を効果的に処理する個人の統合的・全体的な能力¹⁾と定義される(図1)。

*¹ Fujiko ANDO, 〒480-1197 愛知郡長久手町長湫片平9 愛知淑徳大学健康医療科学部、教授・国立長寿医療研究センター予防開発部、客員研究員

*² Yukiko NISHITA, 国立長寿医療研究センター予防開発部、研究員

*³ Hiroshi SHIMOKATA, 同部、部長

知能と認知

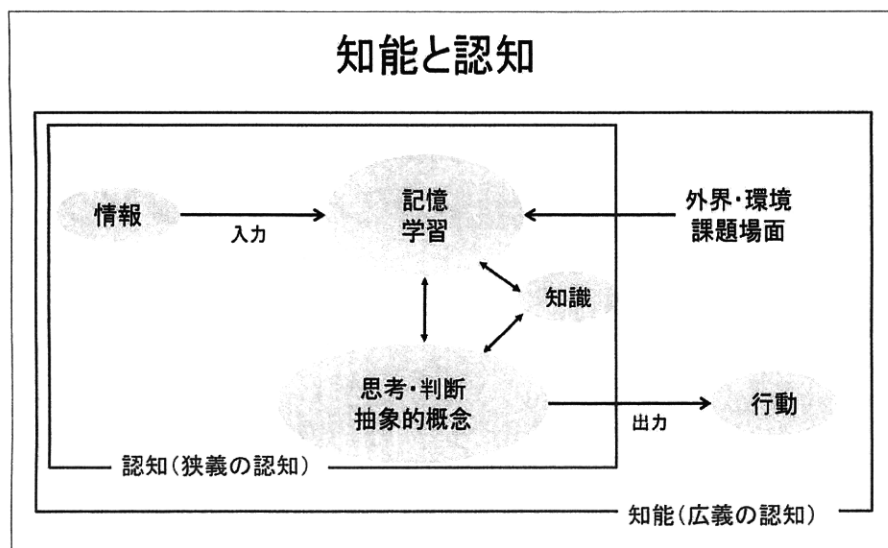


図 1. 認知と知能の概念図

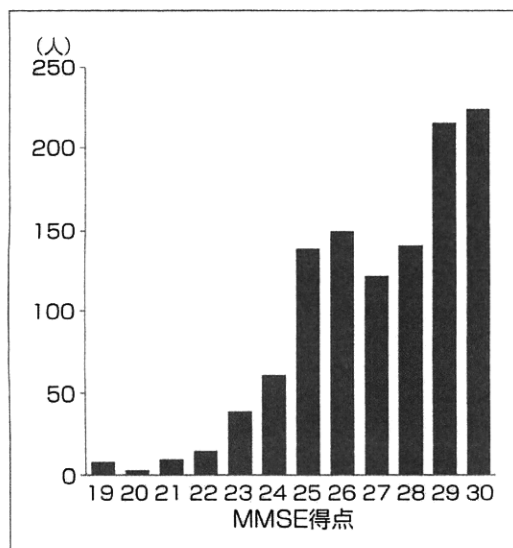


図 2. 地域在住中高年者での MMSE 得点分布「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究」の第 1 次調査(1997~2000)に参加した 60~79 歳(68.7±5.5 歳)の地域在住中高年者 1,127 人の MMSE 得点分布を示した。

認知機能の加齢変化

知覚・聴覚などの刺激の受容や注意能力は乳幼児期から児童期にめざましく成長し、言語理解や記憶機能は青年期において頂点に達する。青年期・成人期には外界の認識方法は、より体系的・理論的になる¹⁾。

それでは中年期以降、認知機能はどのように変化するのだろうか。図 2 は 1997 年から行われている「国立長寿医療研究センター・老化に関する

長期縦断疫学調査(NILS-LSA)⁵⁾」の第 1 次調査での高齢者の認知症スクリーニングテスト、MMSE (Mini Mental State Examination) の点数分布を示したものである。地域在住の一般高齢者(60~79 歳)を対象としたこの調査結果では満点(30 点)を取る者が最も多く、25、26 点付近で 1 つの山があり、それ以降では人数は次第に少なくなっている。一般に海外では MMSE 22 点以下、我が国では 23 点以下を認知機能障害のカットポイントとすることが多いが、本調査では 23 点以下が 6.7%、22 点以下が 3.2% を占めていた。この結果を 5 歳ごとの年代別にみると高齢になるにつれて満点や 29 点の者の割合が減少し、25、26 点付近の山も左方に移動している(図 3)。軽度認知機能障害(mild cognitive impairment: MCI)の診断基準はまだ確定していないが、海外の高学歴コホート(教育歴 16 年以上)では MMSE 27 点以下が妥当と報告されており⁶⁾、25、26 点付近の山は軽度認知機能障害者が加齢とともに増え、次第に認知機能が低下していく様相を示すものと考えられる。

それでは実際に加齢とともに認知機能はどのように変化するのだろうか。NILS-LSA では 2 年ごとに追跡調査を行っているが、第 2 次~第 5 次調査結果を用いて MMSE 得点平均値の 6 年間の縦断的な変化を図 4 に示した。60~64 歳では 6 年間で有意な認知機能の低下はなかったが、65 歳以降では加齢に伴い認知機能は低下し、高齢群ほ

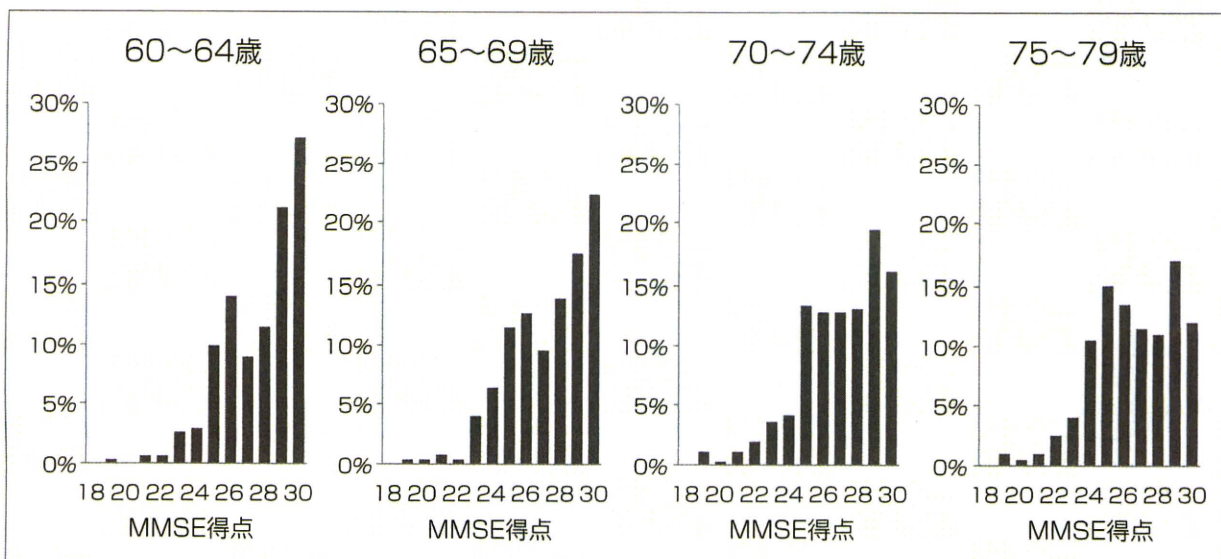


図 3. MMSE 得点分布の横断的加齢変化

図 1 と同じ集団で 5 歳刻みでの MMSE 得点分布の加齢変化を示した。60 歳代前半では満点(30 点)ないしは 29 点のものが約 50%を占め、26 点前後で 1 つの山がある。高齢になるに従って、高得点の者は減少し、26 点前後に認められた山が大きくなだらかになり、やや左方に移動する。

ど認知機能の低下が大きかった。

しかし、すべての人の認知機能が加齢とともに低下するのではない。第 2 次調査時に MMSE が高得点であった者(27 点以上)について、6 年後の MMSE 得点の分布をみると、60~64 歳では 6 年後でも 89.1%の者が MMSE 得点は 27 点以上に保たれていた。一方、75~79 歳の後期高齢者についても、71.6%は高得点を保持していた(図 5)。このことから、少なくとも MMSE で測定できる程度の認知機能は 75 歳以上であっても高得点を保持することが可能であることがわかる。

一方、これらのデータは加齢に伴い認知機能が

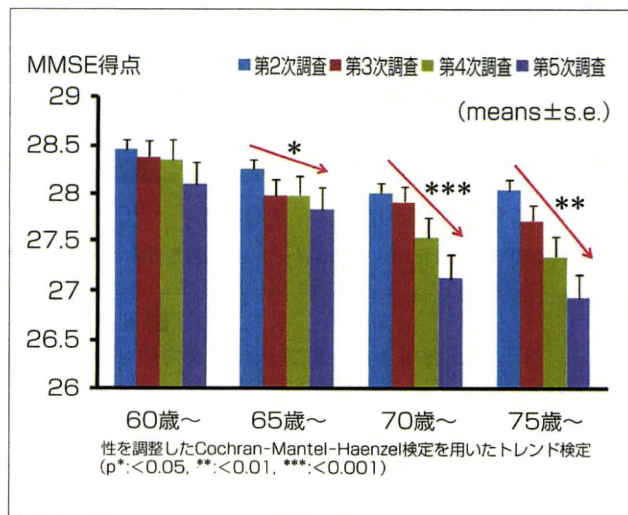
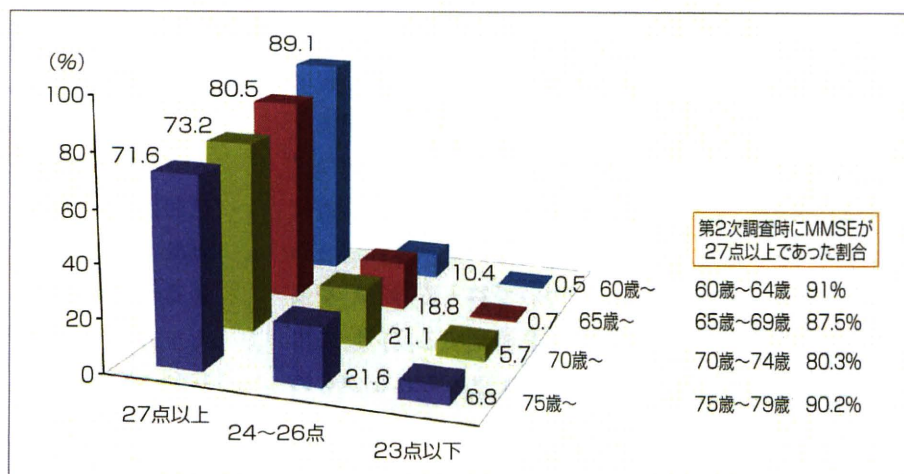


図 4. MMSE の加齢変化(6 年間の縦断的検討)

60~64 歳では加齢による影響は認められなかったが、65 歳以降では MMSE の平均値は加齢に伴い有意に低下し、高齢なほど大きく低下した。

図 5. MMSE 高得点者(27≧)の縦断的变化(6 年間)

NILS-LSA 第 2 次調査時に MMSE が 27 点以上であった者(60~64 歳の 91.0%, 65~69 歳の 87.5%, 70~74 歳の 80.3%, 75~79 歳の 90.2%)の 6 年後の MMSE 得点の分布を示した。75~79 歳の群であっても 71.6%の者は 6 年後に 27 点以上を保持していた。



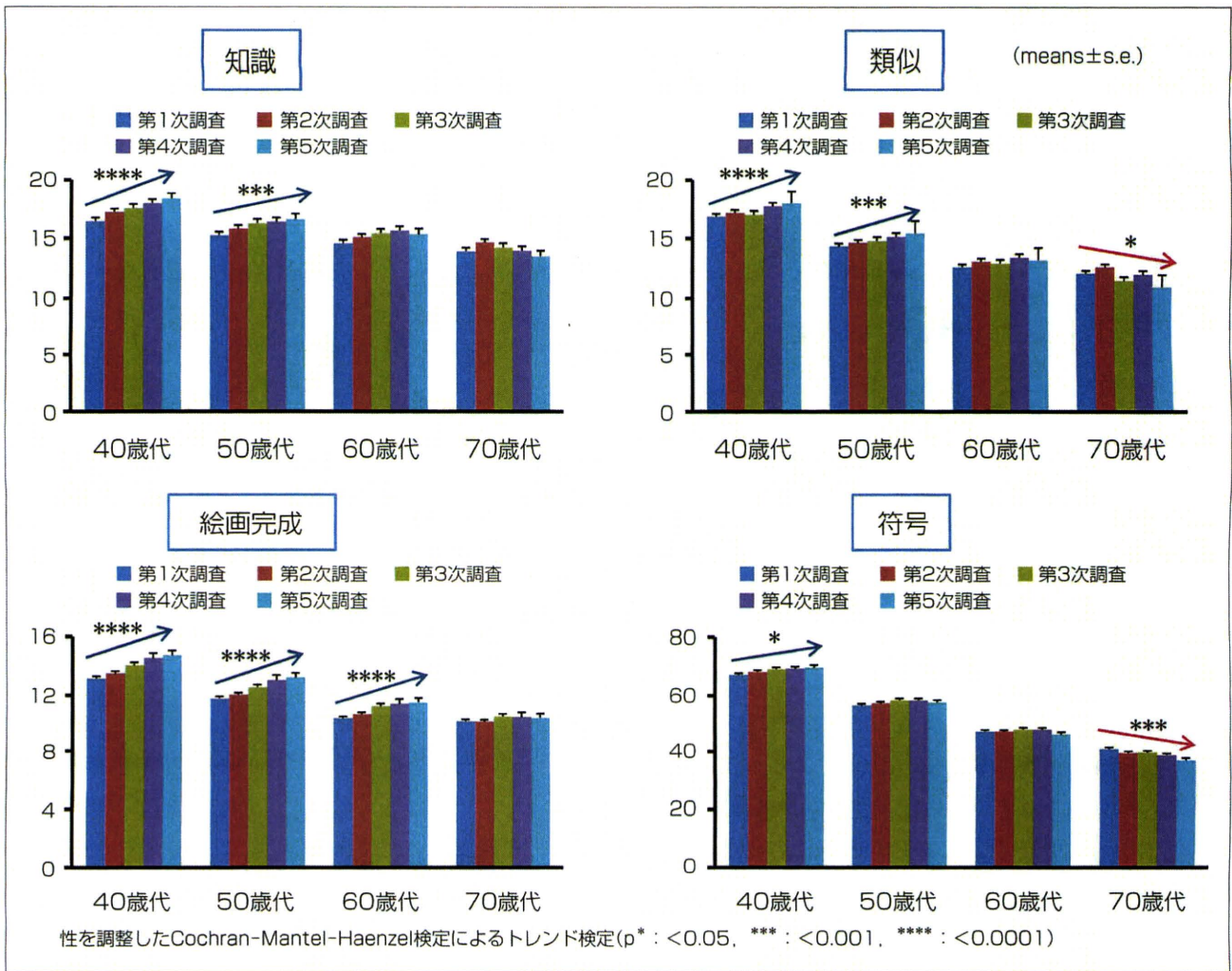


図 6. WAIS-R SF 得点の加齢変化

NILS-LSA 第 1 次～第 5 次調査までの 8 年間の WAIS-R SF 下位尺度得点の縦断変化を年代別に示した。

低下する場合もあることを示している。加齢で低下しやすいのは MMSE では物品名の想起や計算であった。

NILS-LSA ではさらに 40 歳以上の参加者すべてでウェクスラー成人知能検査簡易実施法(Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised Short Forms; WAIS-R SF)を測定しているが、第 1 次～第 5 次調査までの 8 年間で、一般的な知識の程度(蓄積)の指標である「知識」や視覚的な長期記憶を想起し、与えられた絵を照合する「絵画完成」の得点は中年では加齢に伴い、むしろ上昇し、70 歳代でも加齢で衰えなかった。一方、提示された 2 つの物品や概念の類似点について答える「類似」や情報処理のスピードと正確さを測定する「符号」の得点は 60 歳代までは加齢変化は認められないもの

の、70 歳代では加齢とともに得点は有意に低下した(図 6)。海外の報告⁷⁾でも動作性知能は加齢に伴いより早期に低下するのに対して、言語性知能は 70 歳代まで低下しないとされている。

認知において、刺激の入り口ではもともと情報の処理容量が小さいところに、高齢になると知覚段階での加齢変化(難聴、老眼、白内障)や情報処理速度の低下、注意の持続力低下などが起こり、情報のパターン認識や短期記憶の効率が下がる⁸⁾。数分前に覚えた物品名の想起や、計算能力、情報処理のスピードや正確さの加齢に伴う低下は刺激入力(インプット)系や短期記憶の加齢変化によるものであろう。

一方、外界から課題を与えられた場合の理解や行動の表出(アウトプット)に関しては、70 歳代ま

では明らかな加齢変化は認められなかった。認知機能はインプット系には加齢に伴う変化が一部認められるものの、アウトプットとしての知能は健常人であれば大きな加齢変化はないと言えよう。

認知機能の加齢変化の関連要因

認知症の危険因子の報告は多く、最近では脳血管性認知症のみならず、アルツハイマー病にも遺伝的要因以外に、食生活や肥満、運動や知的活動・社会参加、喫煙や飲酒などの生活習慣や高血圧症、糖尿病、高脂血症などの生活習慣病が深くかかわっていることが報告されている⁹⁾¹⁰⁾。

一方、加齢に伴う認知機能の低下は必ずしも病的なものだけではない。軽度認知機能障害(mild cognitive impairment; MCI)の概念の導入¹¹⁾により、従来の「老化による生理的な物忘れ」と「認知症による病的記憶障害」という2大別の間にグレーゾーンが生じており、今後、概念の変遷はあるかもしれないが、ここでは認知機能の病的ではない加齢変化の関連要因を中心に述べる。

従来、成人期以降の知能には社会心理学的要因や身体的要因、食事などが関連すると報告されている。

社会心理学的な要因としては教育歴¹²⁾や社会的訓練、配偶者の知的レベル、社会的交流や学習の機会などが高齢者の知能と関連する。Hultschらは中高年者250人を6年間にわたって調査し、読み書きや知的ゲームなどの日常的な知的活動が認知力低下を抑制したと報告し、認知機能にも廃用が関連することを示唆している¹³⁾。そのほかにも知的活動や言語能力が認知症の発症を抑制するという報告は多い。我々の検討でも中高年女性では趣味がある者では、ない者よりも知識、絵画完成、符号の得点が高く¹⁴⁾、余暇に読書する者では2年後の言語性、動作性知能が有意に高かった¹⁵⁾。さらに趣味や仕事、家族に生き甲斐を感じている者では6年後の認知機能が高かった¹⁶⁾。

運動や日常生活活動度も認知機能の低下を防ぐと考えられている。カナダの65歳以上男女を対

象とした大規模縦断研究では週3回以上強運動を行っていた群では低運動群と比較して5年後のMCIやアルツハイマー病が有意に少なかった¹⁷⁾。

図7はNLS-LSAにおける歩行量と認知機能の加齢変化との関係を示したグラフである。第2次調査時の1日平均歩行量で①10,000歩以上、②5,000~10,000歩、③5,000歩未満の3群に対象者を分け、その後のWAIS-R SFの得点を6年間追跡したところ、知識、類似、符号では5,000~10,000歩の群が初期の得点も高く、また縦断的にみても得点が上昇していく傾向を示した。その他NLS-LSAからは余暇にスポーツを行っていた者では2年後の動作性知能が高かった、という結果も得られている¹⁵⁾。

高齢者の知能は慢性疾患^{18)~20)}や疼痛などの身体的要因の影響も受ける。Botwinickらは縦断研究結果をさかのぼって解析し、5年後に亡くなった人とそうでない人の知能検査には有意な差が認められた²¹⁾と報告している。一方、高齢者の20年の追跡調査で生き残った人は、ほとんど知能の低下を認めなかった²²⁾という報告もある。

食事、栄養では、地中海風の食事がアルツハイマー病のリスクを軽減する、と報告されており²³⁾、また抗酸化ビタミンが認知機能の低下を抑制するという報告もある²⁴⁾²⁵⁾が、NLS-LSAでもビタミンC、カロテン、ビタミンEが2年後の認知機能低下を抑制することが明らかになっている²⁶⁾。大豆食品などに含まれるフラボノイドにも抗酸化作用があるが、NLS-LSAの第1次調査の横断的検討によると脳細胞細胞膜に多く含まれるn-3系多価不飽和脂肪酸であるDHA(docosahexaenoic acid)と大豆フラボノイドを多く摂取する者ではWAIS-Rによる推定IQが有意に高かった²⁷⁾。Kalmijnらは5,386人を平均2.1年追跡し、飽和脂肪酸やコレステロールの摂取量の多い者や魚摂取の少ない者では痴呆のリスクが上がると報告している²⁸⁾。

飲酒と認知症との関連はU字を呈し、少量の飲酒は認知症を予防する可能性がある²⁹⁾が、大量

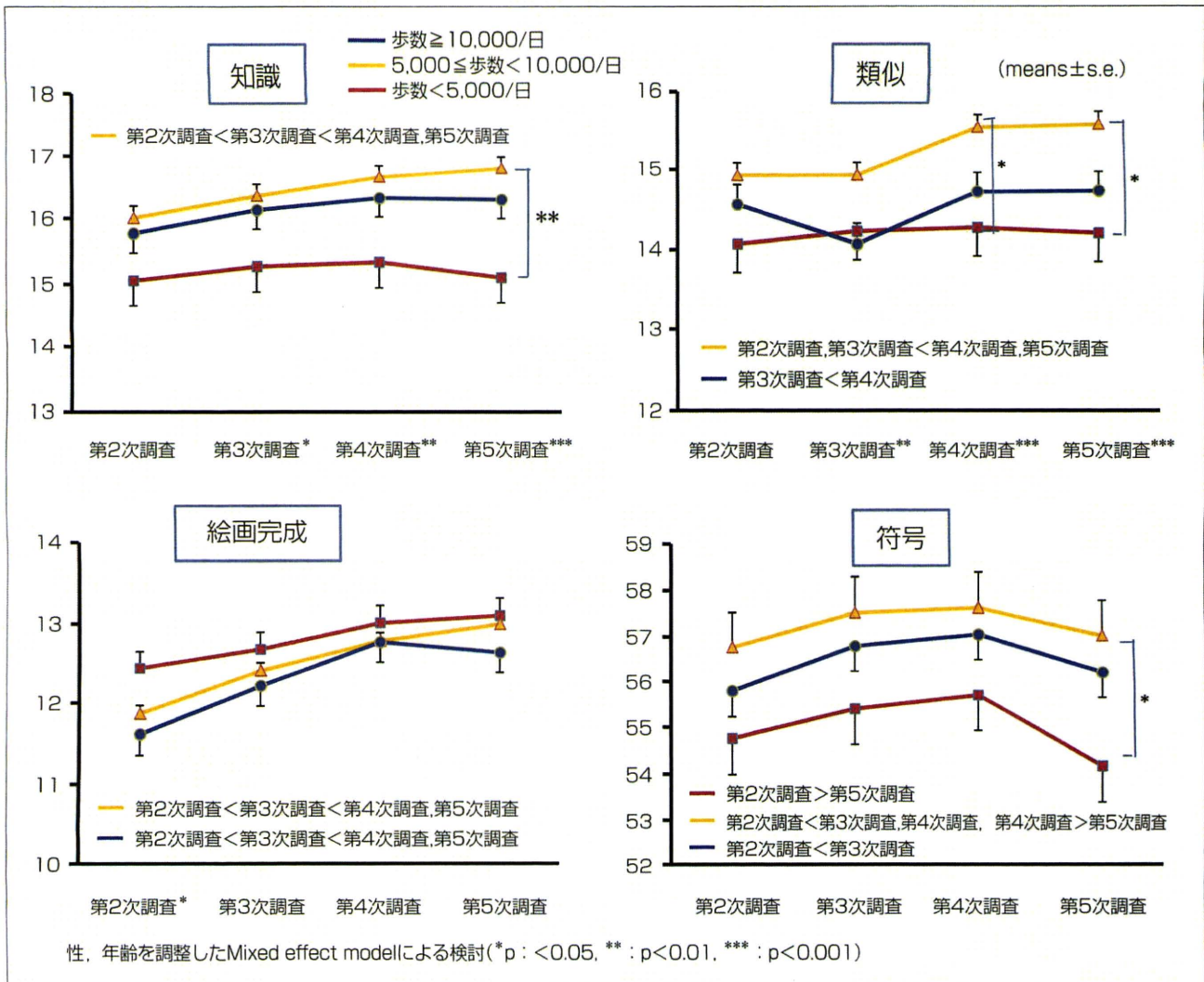


図 7. 日常生活活動度(歩行量)と認知機能

NILS-LSA 第 2 次調査時の歩行量別の WAIS-R SF 下位尺度得点の 6 年間の縦断変化を示した。1 日歩数が 5,000~10,000 歩の群では、経年的に認知機能が上昇している。横軸の調査時期のアスタリスク (*) 表示は、各調査時期での 3 群間の分散分析結果であるが、知識、符号ではベースラインでは有意差は認められなかったが、2 年後以降で群間に得点の有意差が認められた。

飲酒はリスクを高める³⁰⁾。日本では海外に比べて大量飲酒者が少ない。NILS-LSA では少量の飲酒、特にワインや日本酒などの醸造酒の飲用が認知機能保持に役立つ可能性が認められている。

喫煙はアルツハイマー病や認知症のリスクを上げる³¹⁾。NILS-LSA の第 1 次調査での喫煙の有無でその後の WAIS-R SF 下位尺度得点の経過をみると、初回調査時から喫煙者では知能が低い傾向を示し、知識、絵画完成では経時的にその差がひらく傾向を示した(図 8)。

表 1 に今までに NILS-LSA で明らかになった、認知機能に影響を与える可能性のある要因をまと

めた。

認知機能の加齢変化や認知症の関連要因について、観察研究によって明らかにされた多くの危険因子についての介入研究はほとんど成功していない。これは観察研究の妥当性の問題というよりは、生来続いている生活習慣やより広い意味でのライフスタイルに対して、完全な介入を加えることが困難であることや十分な効果を与えるためにはより若い時期からの継続的かつ長期間の介入が必要なためと考えられる。

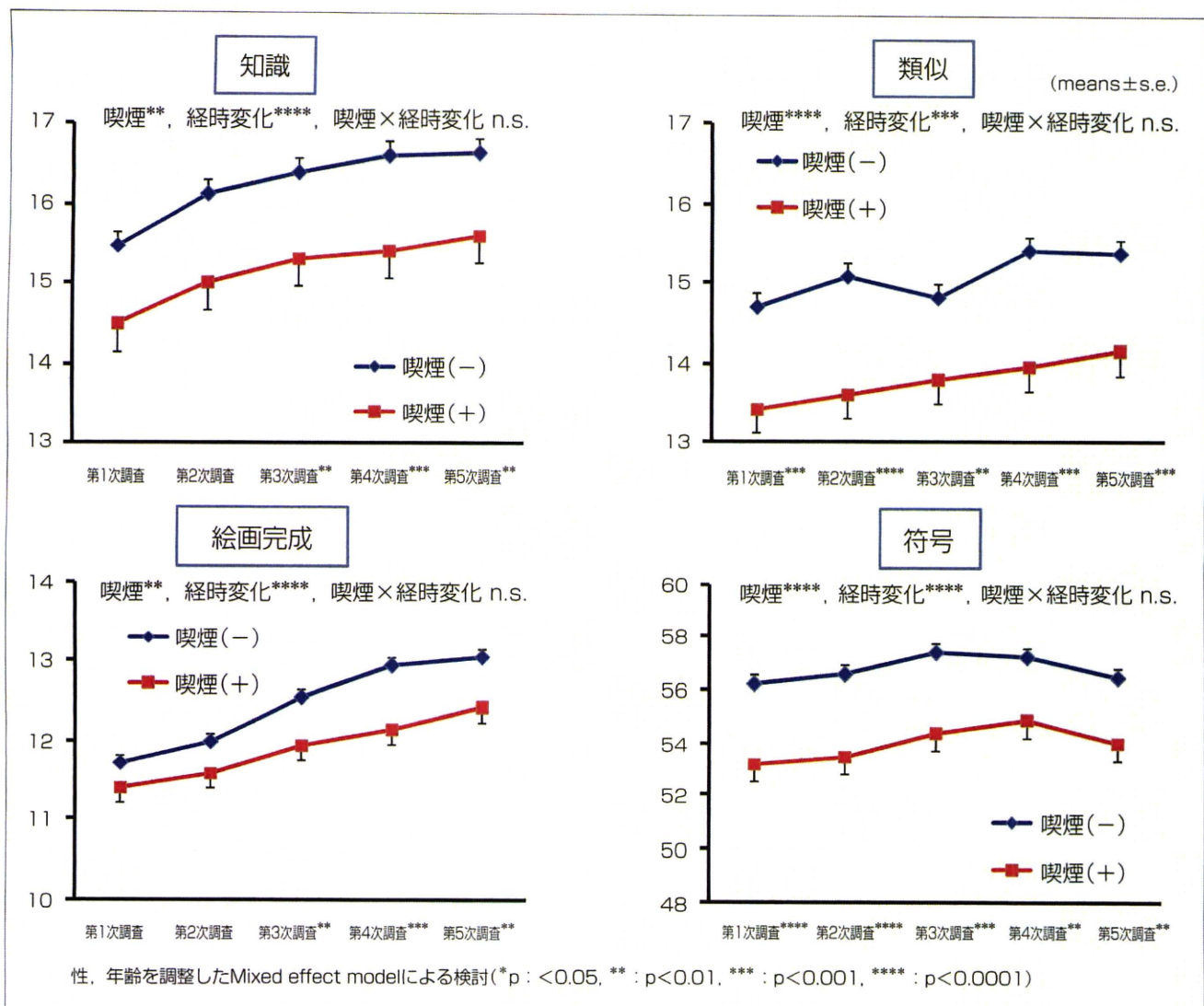


図 8. 喫煙と認知機能

NILS-LSA 第 1 次調査時の喫煙の有無別の WAIS-R SF 下位尺度得点の 8 年間の縦断変化を示した。横軸の調査時期のアスタリスク(*)表示は、各調査時期での 2 群間の分散分析結果であるが、類似、符号はベースラインから有意差が認められたが、知識、絵画完成では当初有意ではなかった群間差が 4 年後以降有意となっている。しかし、Mixed effect model による喫煙と経時変化の交互作用は有意ではなかった。

表 1. 認知機能に影響を与える要因(NILS-LSA の調査結果から)

要因	認知機能への影響
先天的要因	
性	男性 > 女性(知識, 絵画完成), 女性 > 男性(符号)
遺伝子多型	Klotho 遺伝子, CCK-AR 遺伝子など 20 種類の遺伝子多型が認知機能に影響
後天的要因	
教育歴	高学歴で認知機能は高いが、縦断的变化には影響しない
生き甲斐	仕事, 家庭, 趣味に生き甲斐を持つことによる認知機能の維持
栄養	抗酸化ビタミン(ビタミン C, E, カロテン)摂取による認知機能の維持 イソフラボン摂取による認知機能の維持 DHA 摂取による認知機能の維持 イソフラボンと DHA の認知機能維持への相乗効果
日常生活活動度	適度な歩行(5,000 歩~10,000 歩/日)による認知機能の維持
余暇	読書, スポーツによる認知機能の維持
喫煙	喫煙者では認知機能が低い
飲酒	少量の飲酒(特に日本酒, ワインなどの醸造酒)による認知機能の維持
睡眠	6 時間以上の睡眠で認知機能の維持
体格	適正な BMI(20~25)による認知機能の維持

まとめ

加齢に伴う認知機能低下を予防するためには適切な生活習慣(適度な日常生活活動や運動, 抗酸化ビタミン・DHA・イソフラボノイドに富む食事, 適度な飲酒など)や脳を活性化させるような社会生活(余暇活動や知的活動, 社会参加, ストレス回避)が望ましい。一方, 肥満, 高血圧症, 糖尿病, 脂質異常症, 喫煙などの動脈硬化性危険因子は認知機能低下に対しても危険因子として働いている。認知機能の関連要因は健康長寿にかかわる要因とほぼ一致しており, 身体に良い要因は認知機能にも良い影響を与えていると考えられる。総合的に生活習慣全体を是正し, 生活習慣病を防ぎ, 知的な生活を楽しく送ることが中高年期の認知機能の保持増進に役立つと考えられる。

参考文献

- 1) 永田敏郎, 宮地弘一郎: 注意・認知, 平山 諭, 保野孝弘(編著), 脳科学からみた機能の発達, pp. 95-109, ミネルヴァ書房, 2005.
- 2) 西村良二: よくわかる医療計の心理学, pp. 1-24, ナカニシヤ出版, 2003.
- 3) 綿森淑子訳: 認知リハビリテーションのモデルへ向けて, Rodger LI Wood, Ian Fussey(編), 清水一ほか(訳), 認知障害のリハビリテーション, pp. 2-31, 医歯薬出版, 1998.
- 4) Wechsler D: Intelligence; Definition, th IQ. In: Caucio R(ed), Intelligences; Genetics and Environmental Influences. pp. 50-55, Grune and Stratton, New York, 1971.
- 5) Shimokata H, et al: A new comprehensive study on aging—the National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). *J Epidemiol*, 10(Suppl 1): S1-S9, 2000.
- 6) Side E, et al: Detecting dementia with the Mini-mental state examination in highly educated individuals. *Arch Neurol*, 65(7): 963-967, 2008.
- 7) Schaie, KW: Developmental Influences on Adult Intelligence. The Seattle Longitudinal Study. pp. 115-118, Oxford University Press. New York, 2005.
- 8) 柴田 博ほか: 老年学入門, pp. 121-130, 川島書店, 1993.
- 9) 下方浩史, 安藤富士子: リスク集積と認知症. 循環器科, 64(6): 552-558, 2008.
- 10) 植木 彰: 認知症の予防と進行抑制—どこまで明らかにされたか—. *Geriat Med*, 48(5): 583-588, 2010.
- 11) Petersen RC, et al: Mild cognitive impairment—clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*, 56: 303-308, 1999.
- 12) Birren JE, Morrison DF: Analysis of the WAIS subtests in relation to age and education. *J Gerontol*, 16: 363-369, 1961
- 13) Hultsch DF, et al: Use it or lose it: engaged lifestyle as a buffer of cognitive decline in aging? *Psychol Aging*, 14(2): 245-263, 1999.
- 14) 西田裕紀子ほか: 中高年女性の知的機能—年代・ライフスタイル要因との関連—. 日本発達心理学会第15回発表論文集, p. 415, 2004.
- 15) 西田裕紀子: 地域在住中高年者の知的能力と余暇活動との関連. 平成14-17年度文部科学省科学研究費補助金基盤A(14207021, 研究代表者下方浩史)研究成果報告書, pp. 63-67, 2007.
- 16) 西田裕紀子ほか: 地域在住高齢者の生きがいと知能—6年間の縦断的検討—. 老年社会科学, 32(2): 208, 2010.
- 17) Laurin D, et al: Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol*, 58: 498-504, 2001.
- 18) Kivipelto M, et al: Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: A population-based study. *Neurology*, 56(12): 1683-1689, 2001.
- 19) Ott A, et al: Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology*, 53(9): 1937-1942, 1999.
- 20) Notkola IL, et al: Serum total cholesterol, apolipoprotein E epsilon 4 allele, and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology*, 17(1): 14-20, 1998.
- 21) Botwinick J, et al: Predicting death from behavioral test performance. *J Gerontol*, 33(5): 755-762, 1978.
- 22) Siegler IC, Botwinick J: A long-term longitudinal study of intellectual ability of older adults: the matter of selective subject attrition. *J Gerontol*, 34(2): 242-245, 1979.
- 23) Scarmeas N, et al: Mediterranean diet, Alzheimer disease, and vascular mediation. *Arch Neurol*,

- 63 : 1709, 2006.
- 24) Morris MC, et al : Vitamin E and cognitive decline in older persons. *Arc Neurol*, 59 : 1125-1132, 2002.
- 25) Ortega RM : Dietary intake and cognitive function in a group of elderly people. *Am J Clin Nutr*, 66(4) : 803-809, 1997.
- 26) 福川康之ほか : 中高年期の抗酸化ビタミン摂取と認知機能に関する縦断的検討. *J Epidemiology*, 16(1) : 243, 2006.
- 27) 安藤富士子ほか : 大豆由来イソフラボン摂取量と認知機能との関連—横断的検討—. *日本老年医学会雑誌*, 43(S) : 134, 2006.
- 28) Kalmijn S, et al : Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study. *Ann Neurol*, 42 : 776-782, 1997.
- 29) Anttila T, et al : Alcohol drinking in middle age and subsequent risk of mild cognitive impairment and dementia in old age : a prospective population based study. *BMJ*, 329 : 539, 2004.
- 30) Larrieu S, et al : Nutritional factors and risk of incident dementia in the PAQUID longitudinal cohort. *J Nutr Health Aging*, 8 : 150, 2004.
- 31) Almeida OP, et al : Smoking as a risk factor for Alzheimer's disease : contrasting evidence from a systematic review of case-control and cohort studies. *Addiction*, 97 : 15, 2002.

2. 疫学と予防

1) わが国における認知症疫学*

● 和田健二** / 植村佑介** / 中島健二**

Key Words : Alzheimer's disease, vascular dementia, dementia with Lewy bodies, prevalence, incidence

キーセンテンス

- ・わが国の65歳以上の高齢者における認知症の有病率は4~11%と報告されているが、最近の報告では8%以上とする報告が多い。
- ・わが国の65歳以上の高齢者における認知症の発症率はおよそ30/1,000人年と報告されており、年齢とともに増加する。
- ・65歳以上の老年期における認知症はAlzheimer病(AD)がもっとも多く、次いで血管性認知症(VaD), Lewy小体型認知症(DLB)の頻度が高い。
- ・メモリークリニックにおける65歳未満の若年期および初老期における認知症は、ADに次いでVaD, 前頭側頭葉変性症(FTLD)の頻度が高い。

はじめに

わが国に抗認知症薬が導入され認知症診療は治療の時代となって10年経過した今日、認知症はますます注目されるようになった。わが国では1970年代頃から有病率調査が行われてきた。本稿では、これまで報告された、わが国における認知症の疫学研究について有病率や発症率を中心に概説する。

認知症の有病率

今までわが国においては、統一した方法・基準を用いた全国認知症調査はなく、それぞれの地域において疫学調査がなされている。そのため対象や調査方法、診断基準などが異なるため、認知症の有病率は報告によりばらつきがある(表1)。

調査方法は大きく二つに分けられ、一つは比較的小規模の自治体における悉皆調査(表2)で、他方は大きな自治体での無作為抽出による調査(表3)である。今までの報告によると、認知症有病率は3.8~11.0%と報告されている。病院あるいは施設入所者を含めた調査や調査対象が少ない調査では有病率が高い傾向にある。認知症の有病率にはばらつきがあるが、1990年代後半から2000年代の報告では8%以上とする報告が多い。

2008年にわれわれは、鳥根県海士町において認知症の有病率調査を行った¹⁾。同町は、米子市から約70km離れた総人口2,430人(男性1,145人、女性1,285人)の離島の町である。65歳以上高齢者人口は943人(男性386人、女性557)で、高齢化率は38.4%で高齢化が進んだ町である。離島の町であり、高齢人口の移動は少ない上、在宅の高齢者のみならず施設(特別養護老人ホーム、グループホーム、短期入所)入所者を網羅的に調査することが

* 2. Epidemiology and prevention. 1) Epidemiological study of dementia in Japan.

** Kenji WADA-ISOE, M.D., Ph.D., Yusuke UEMURA, M.D. & Kenji NAKASHIMA, M.D., Ph.D.: 鳥取大学医学部脳幹性疾患研究施設脳神経内科部門(☎683-8504 鳥取県米子市西町36-1); Department of Neurology, Institute of Neurological Sciences, Faculty of Medicine, Tottori University, Yonago, Tottori 683-8504, Japan.

表 1 地域疾患調査による認知症有病率

地域	対象	対象者数	入院/入所者の調査	調査年	有病率
福岡県久山町	65歳以上	887	記載なし	1985	6.7%
香川県三木町	65歳以上	3,754	なし	1987	4.1%
新潟県大和町	65歳以上	3,485	あり	1991	8.2%
和歌山県花園村	65歳以上	201	あり	1995	8.5%
新潟県糸魚川市	65歳以上	7,847	記載なし	1997	6.2%
愛媛県中山町	65歳以上	1,438	あり	1997~1998	4.8%
京都府網野町	65歳以上	3,175	記載なし	1998	3.8%
宮城県田尻町	65歳以上	1,685	記載なし	1998	8.5%
鳥取県大山町	65歳以上	1,823	あり	2000	7.4%
鳥根県海士町	65歳以上	943	あり	2008	11.0%

表 2 無作為抽出による認知症有病率の検討

地域	対象	対象者数抽出/人口	入院/入所者の調査	調査年	有病率
長野県	65歳以上	2,000/307,512	あり	1987	6.4%
神奈川県	65歳以上	4,259/353,544	なし	1992	3.8%
沖縄県	65歳以上	3,524/121,082	あり	1992	6.7%
長崎県	60歳以上	4,368/370,000	あり	1995	6.2%
富山県	65歳以上	2,300/230,000	あり	2001	8.8%

表 3 認知症訂正有病率の経年的変化

地域	対象	調査年	認知症有病率(%)	AD有病率(%)	VaD有病率(%)
鳥取県大山町 悉皆調査*	65歳以上	1980	4.4	1.9	2.0
		1990	4.5	2.5	1.7
		2000	5.9	3.6	2.2
富山県 無作為抽出**	65歳以上	1985	4.9	2.8	1.8
		1990	5.4	2.4	2.0
		1996	5.7	2.5	2.7
		2001	7.0	3.3	2.4

* 鳥取県大山町における調査の訂正有病率は、1980年の大山町人口を基準に調整。
** 富山県における調査の訂正有病率は、1985年の日本標準人口を基準に調整。
AD: Alzheimer病, VaD: 血管性認知症。

でき、高齢期疾患の疫学調査に適している町である。同町において65歳以上の高齢者を対象として保健師の一次スクリーニングに続いて、二次調査として神経内科専門医が診察を行い認知症の確定診断を行った。調査対象943人のうち26人(2.9%)は町外への転出などのため調査できなかった。一次スクリーニングの結果、120人が認知症疑いとされた。二次調査において104人が認知症と診断され、65歳以上の高齢者における有病率は11.0%であった。男女別では、男性の有病率は8.5%であり、女性の有病率は12.7%であった。有病率は加齢とともに増加し、90歳以上の超高齢者におけ

る有病率は男性では33.3%で、女性で44.2%であった。FASTによる重症度は軽度が54%で、中等度が12%、高度が38%という内訳であり軽症認知症が半数以上占めていた。認知症者の52%は在宅であったが、48%はグループホームや特別養護老人ホームに入所しており、高齢者あるいは高度の認知症者の入所の割合が多かった。90歳以上の超高齢者については、男性の認知症者には全員在宅であったのに対して、女性の場合は68%が入所であり、介護者の有無が療養場所を決定する重要な因子であった。

認知症有病率の変化

認知症有病率の経年的変化を示す調査として、鳥取県大山町²⁾や悉皆調査や富山県における無作為抽出調査³⁾がある。訂正有病率の推移を表3に示したように、認知症全体の有病率は増加傾向にある。鳥取県大山町において1980年、1990年、2000年と同じ方法を用いて繰り返した疫学調査では、1980年の同町の人口を基準とした訂正有病率はそれぞれ4.4%、4.5%、5.7%であり、1980年から1990年にかけてはほぼ横ばいであったが、1990年から2000年は1%以上も増加しており、認知症の増加していることを示している。重症度別では、1980年では認知症の20%が軽症で80%が中等症以上であったが、2000年では軽症の認知症が50%近くを占め、軽症の認知症が増加していた。

わが国に多い認知症の原因疾患

認知症はさまざまな原因で引き起こされる。欧米ではAlzheimer病(AD)が多く、血管性認知症(VaD)が次いで多いとされた。一方、わが国ではVaDがもっとも多く、次いでADが多いとされてきた。しかし、1990年以降の疫学調査ではADの割合が多いとする報告が増え、現在では、わが国の認知症としてADがもっとも頻度が高い疾患と考えられるようになった。これには、高血圧治療などの普及、生活習慣の欧米化などによる影響などが考えられている。そのほか、わが国においてはVaDが過剰に診断されていたという指摘もある。

VaDのほかにもLewy小体型認知症(DLB)や前頭側頭葉変性症(FTLD)など非AD型認知症が注目されるようになった。しかし、今までのわが国における地域疫学研究は主にはADとVaDに着目した検討であるため、AD、VaD以外疾患が臨床的に確定診断されていない可能性もある。われわれの行った鳥根県海士町での調査の認知症の内訳は、ADが66人(63%)、VaDが16人(15%)、Lewy小体関連認知症(DLBとParkinson病認知症(PDD))が12人(11.5%)、進行性核上性麻痺(PSP)が2人(2%)、前頭側頭葉変性症(FTLD)1人(1%)、その他・分類不能7人(6.7%)であっ

た⁴⁾。ADがもっとも頻度の高い認知症で、次いでVaDが多かったが、Lewy小体関連認知症の頻度はVaDとほぼ同程度であった。現在、65歳以上の高齢者における認知症の3大疾患はAD、VaD、DLBと考えられるようになっている。

わが国における認知症の地域疫学研究は主に65歳以上の高齢者を対象としているため、65歳以下の成人における認知症については不詳な点が多い。65歳未満の成人に発症した(若年期および初老期認知症)については、メモリークリニックにおける検討として報告されている。Yokotaらの検討⁵⁾によると、65歳以上の高齢者における認知症の頻度はADが48.1%でもっとも頻度が高く、次いでAD+脳血管障害(CVD)が31.4%で、VaDが9.1%で、DLBが3.7%であった。一方、65歳未満成人の認知症は、ADが38.2%でもっとも多く、以下多い順にVaDが23.5%、FTLDが14.7%、AD+CVDが5.9%、DLBが2.9%で、その他は17.6%であった。Shinagawaらの検討⁶⁾では、全体の認知症の頻度はADが55.4%でもっとも頻度が高く、次いでVaDが10.5%で、FTLD 9.4%で、DLBが8.1%であった。一方、65歳未満成人の認知症はADが38.5%でもっとも多く、以下、多い順にFTLDが21.5%、VaDが12.6%、外傷性4.9%、DLBは0.5%であった。調査施設クリニックの特徴などの影響はあるが、メモリークリニックにおける65歳未満の若年期および初老期認知症の3大疾患はAD、FTLDおよびVaDと考えられる。

さらに最近になり、Ikejimaら⁷⁾は、茨城県において医療機関へのアンケート調査による65歳未満成人における認知症疫学調査を報告し、有病率は42.3/10万人と報告している。原因疾患の内訳は、VaDが42.5%ともっとも多く、以下、多い順にADが25.6%、外傷性7.1%、DLB/PDDが6.2%、FTLDが2.6%、その他が6.0%であり、メモリークリニックにおける調査とはやや異なる結果となっている。わが国の若年期および初老期認知症の実態については不明な点が多く、地域を基盤とした疫学研究が望まれる。

わが国における認知症の発症率

わが国における認知症発症率を調査した研究

は少ない。CDR(clinical dementia rating)が0あるいは0.5の65歳以上の高齢者771名を対象とした宮城県田尻地区での報告⁷⁾では、5年間のフォローアップでは、CDR-0群の3.9%が、また、CDR-0.5群の37.0%が認知症を発症し、CDR-0.5群の7年間のフォローアップでは40.2%が認知症を発症した。発症した認知症の割合は、ADが60.8%でもっとも多く、VaDは17.9%であった。

65歳以上の認知症のない健常者828例を1985年から2002年までフォローアップした福岡県久山町の調査⁸⁾における認知症発症率は32.3/1,000人年であった。ADの発症率がもっとも多く14.6/1,000人年で、次いでVaDの9.5/1,000人年で、DLBは1.4/1,000人年であった。認知症の発症率は年齢とともに増加し、とくに85歳以上の高齢者では顕著であった。

60歳以上の認知症のない健常者2,289名を対象とした放射線影響研究所成人健康調査における平均5.9年のフォローアップした検討⁹⁾では、認知症発症率は男性では12.0/1,000人年で、女性では16.6/1,000人年と報告され、認知症の38.8%がprobable AD, 24.3%がpossible AD, 17.5%がprobable VaD, 19.4%がpossible VaDと診断されている。

おわりに

わが国ではこれまで経験したことがない速度で高齢化が進行し認知症者の数は増加しており、認知症は医療のみならず社会問題となっている。認知症対策、医療政策の策定のためには、まずは、わが国の認知症の実態を正確に把握することが重要であり、その大役を担うのは疫学研究である。また、疫学研究は認知症の実態把握のみならず、認知症発症要因を探索する有効な手法であり、今後の発展が期待される。

文 献

- 1) Wada-Isoe K, Uemura Y, Suto Y, et al. Prevalence of dementia in the Rural Island Town of Ama-cho, Japan. *Neuroepidemiology* 2009 ; 32 : 101-6.
- 2) Wakutani Y, Kusumi M, Wada K, et al. Longitudinal changes in the prevalence of dementia in a Japanese rural area. *Psychogeriatrics* 2007 ; 7 : 150-4.
- 3) 鈴木道雄, 福田 孜, 成瀬優知, ほか. 富山県における老人性痴呆実態調査からみた痴呆有病率の推移. *老年精神医学* 2003 ; 14 : 1509-18.
- 4) Yokota O, Sasaki K, Fujisawa Y, et al. Frequency of early and late-onset dementias in a Japanese memory disorders clinic. *Eur J Neurol* 2005 ; 12 : 782-90.
- 5) Shinagawa S, Ikeda M, Toyota Y, et al. Frequency and clinical characteristics of early-onset dementia in consecutive patients in a memory clinic. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007 ; 24 : 42-7.
- 6) Ikejima C, Yasuno F, Mizukami K, et al. Prevalence and causes of early-onset dementia in Japan. A population-based study. *Stroke* 2009 ; in press.
- 7) Meguro K, Ishii H, Yamaguchi S, et al. Prevalence of dementia and dementing diseases in Japan : the Tajiri project. *Arch Neurol* 2002 ; 59 : 1109-14.
- 8) Matsui Y, Tanizaki Y, Arima H, et al. Incidence and survival of dementia in a general population of Japanese elderly : the Hisayama study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009 ; 80 : 366-70.
- 9) Yamada M, Mimori Y, Kasagi F, et al. Incidence of dementia, Alzheimer disease, and vascular dementia in a Japanese population : Radiation Effects Research Foundation adult health study. *Neuroepidemiology* 2008 ; 30 : 152-60.

* * *

認知症予防のための 安心院プロジェクト

9年間の歩み

吉田香織 宇佐市安心院交際市民サークル課
大久保みゆき 福岡大学医学部神経内科学
山田達夫 福岡大学医学部神経内科学

はじめに

Alzheimer's disease (AD) の前駆状態とされる Mild Cognitive Impairment (MCI) に対して認知症への転換率をみた介入研究は少ない。近年、わが国でも長期にわたる認知症予防研究が各地で進行中である。3年間

25%も低いことが示されている。

100歳を超えても頭が冴えわたっているシスターがいることに、①深い精神性(前向きな人生観に加えて、強い信仰心があること)と②友情と愛情の常設ネットワーク(コミュニティー)を形成していること——が、死亡年齢を押し上げ、AD発症を遅らせているのではないかと推察されている。

死の直前まで知的には健常と判定されたシスターメアリーは101歳で生涯を閉じた。彼女の脳は870グラムと萎縮し、海馬領域には神経原線維変化がかなり多く、ADとして問題ない変化であったが、新皮質の神経原線維変化がわずかであった(Braak分類でⅢ-Ⅳと推定される:初期ADか)。

なぜ、シスターメアリーは記憶力も含め、ほぼ正常であったのか?このようなシスターに関する研究からAD予防を考える意味は大である。

この論文では我々が9年前から認知

で389名の住民に予防活動を展開した矢富の先駆的研究¹⁾では、知的活動と運動の複合的プログラムを小グループで行うことが、認知症発症に先立つ認知機能低下を遅らせる効果を示すと述べられている。この研究では、Ageing-Associated Cognitive Decline (AACD) の住民(現在のMCIの定義に一致)をも対象とし、記憶や注意力の改善を認めている。

症予防として実施している大分県安心院プロジェクトの活動経過を紹介する。

安心院プロジェクトの経緯(第1)

2002年、安心院町保健師と地元医師会からの要請を受け、福岡大学の倫理審査を受け、福岡大学神経内科が安心院町で町の行政と協力してMCI有病率調査と認知症予防活動を行うことを了承した。

当初、本研究におけるMCIは、1996年のPetersonの定義に基づき、①診察の結果DSM-IVおよびNINCDS-ADRDAの診断基準により認知症がないこと②自身で物忘れの訴えがあること③CDR(Clinical Dementia Rating) 0.5と判定されること④基本的なADLに障害のないこと⑤フアイブ・コグ(記憶、視空間言語、

デヴィッド・スノウドン(David Snowdon, Ph.D.)による「100歳の美しい脳—アルツハイマー病解明に手をさしのべた修道女たち」という本には、「ナン・スタデイ」の詳細が書かれている。ノートルダム教育修道女会のシスターを対象とした加齢とADの研究の歩みについてである。そこには65歳以上の各年齢での死亡リスクが米国の一般女性よりシスターでは約

注意、抽象的思考の5つの認知機能項目によって構成されている²⁾——の成績で記憶は1SD以下であり、他の4つの認知機能は1SD以内であることとした(従っていわゆる amnesic MCI (aMCI) である)。

プロジェクト開始当初は各種団体組織との協議や認知症予防講演会を頻繁に開催し、この地区での調査・予防研究の合意形成を得た。その後2003年6月から04年11月まで、地域に在住している65歳以上高齢者を対象に一次調査が行われた。

毎週1、2回、各地区の公民館を巡回し、家族構成や教育歴、疾病の既往歴や日常生活動作障害(IADL)を聴取し、GDS(Geriatric Depression Scale)によるうつの有無を問診によって評価した。住民の認知機能評価はフアイブ・コグによって行った。

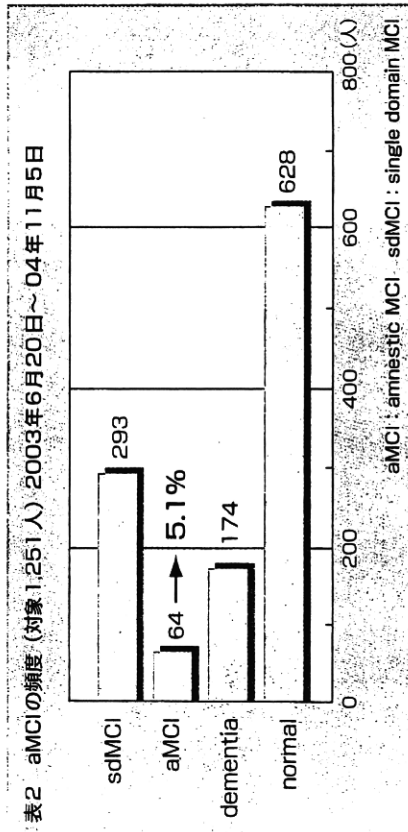
検査後には認知症啓発活動を目的と

流 SPECT および詳細な心理検査と一般的な血算、生化学のほか、ビタミン B₁₂ 濃度や甲状腺ホルモン濃度測定を含んだ血液検査であった。その結果、明らかに記憶のみが障害され、aMCI と判定された住民は 64 人であり、対象者の 5.1% であった(総論)。

二次調査で施行した脳血流 SPECT では脳血管性と脳外傷性 3 人を除く全例で、初期 AD で認められる帯状回後部、楔前部と頭頂葉皮質での血流低下が認められた。

この 64 人の住民に対し、認知症進行予防活動研究への参加を呼びかけた。そのうち本プロジェクトの趣旨に同意した 32 人を予防活動参加群と対照群に、ランダムに割り当てた。

その結果、18 人が予防活動群となり、従来通りの生活を行う 14 人が対照群となった。両群の年齢、教育年数に有意差は認めなかった。



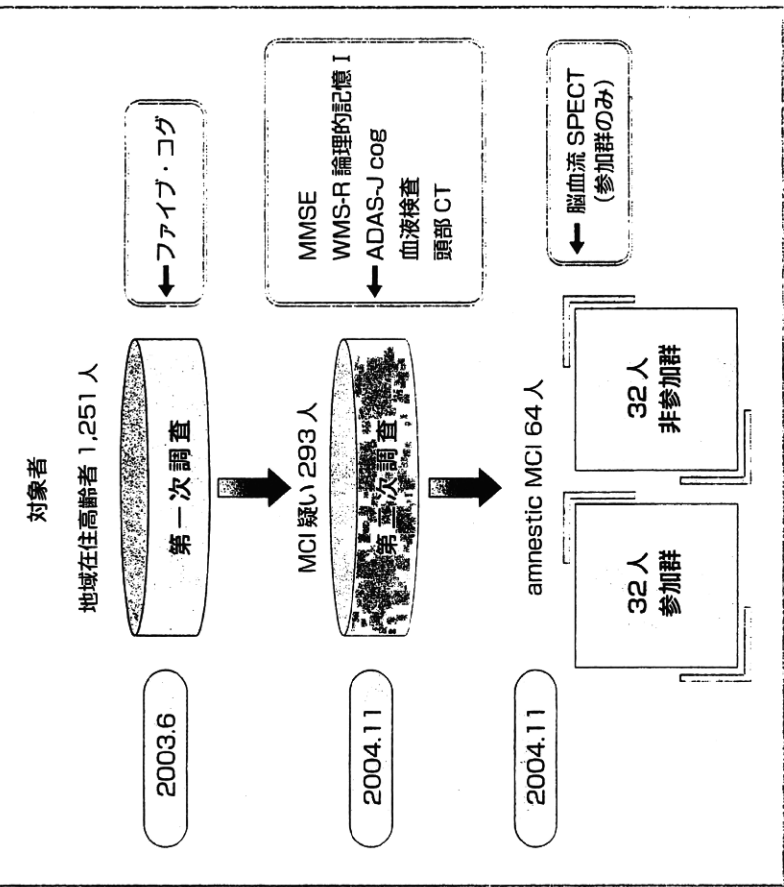
安心院プロジェクトで 行われた社会的・ 積極シヤリ活動の内容

04年4月、参加住民間の相談により「安心院けんこうクラブ」と命名した組織が設立され、活動が開始された。活動内容も参加者の話し合いにより、計画を立て、結果を点検し、達成感を得ることが出来るものを実行することとした。

活動開始3カ月の間では、①使用されていなかった古家をリフォームし、活動の拠点(安心院けんこうクラブ)となるように整備する作業②栄養士の指導を受けた、自分たちでメニューを決め、食材の手配から調理までを行う料理教室③スポーツインストラクターの指導の下で踏み台昇降やケア・ピクスなどの運動療法——を行った。

①②は午前中、③は午後に行われた。補佐役として、安心院役場のスタッフ

表1 安心院プロジェクト参加者抽出の流れ



した教育講演を実施し、こうした活動を含め、一次調査を「いきいき元気教室」と名づけた。問診、テストと講演で約2時間の教室であった。

一次調査終了時、1,251人の地域住民への調査が完了した(男性439人、女性812人、平均年齢75.0歳、平均教育歴9.9年)。住民登録していた当時の65歳以上の人口は2,725人であったが、町以外に生活の場を移していたり、入院・入所していた住民を考慮すると、実質調査対象者は1,782人となり、約70%の調査率と考えられた。

一次調査でファイブ・コグの1項目のみ標準より低下している(single domain MCI: sdMCI)と判定された住民は293人(23.4%)で、これら住民に二次調査が行われた。

二次調査は認知症診療を専門とする神経内科医と老年科医による詳細な問診と診察、血液検査、頭部CT、脳血