

201026018A

**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22年度総括・分担研究報告書**

**研究代表者 山岸良匡**

**平成23(2011)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.....	15
-------------------------	----

朝 田 隆

III. 研究成果の刊行に関する一覧表.....	23
--------------------------	----

厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業）

総括研究報告書

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

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1995年までの循環器疾患健康診査データと、1999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、昨年度に実施した茨城県の地域住民に加えて、秋田県の地域住民についても2005年3月まで要介護認知症の発症を追跡し、主に抗炎症・抗酸化物質、血清脂質・脂肪酸を測定して、中間分析を行った。1984年から1995年までの茨城県及び秋田県の某農村地域の基本健康診査の受診者のうち、茨城県については2005年3月末まで、秋田県については2009年12月末までに要介護認知症を発症した431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。これらの全症例対照1293人のうち、1170人について健診受診時の血清（非空腹時採血）が得られた。これらの症例対照について、高感度C反応蛋白(hs-CRP)、ホモシステイン、各種脂肪酸を測定し、一般の健診所見とあわせて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。また、うち約500人の症例対照については、血清システイン、グルタチオン、トコフェロール類、コエンザイムQ10を同様に分析した。その結果、要介護認知症の発症に対して、喫煙、血圧値、糖尿病、血清総コレステロールが正の関連または傾向を示し、 $\alpha$ リノレン酸が負の関連を示した。最終年度には、今回の結果をもとに、最終の例数を揃えた上で慎重に検証し、本研究としての結論を総括する予定である。

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

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。

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

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1995年までの循環器疾患健康診査データと、1999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、昨年度に実施した茨城県の地域住民に加えて、秋田県の地域住民についても2009年12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、中間分析を行った。

## B. 研究対象と方法

1984年から1995年までの茨城県と秋田県某農村地域の基本健康診査の50歳以上の受診者で、同意を得て血清が保存されている者のうち、茨城県については2005年3月末までに、秋田県については2009年12月末までに介護保険申請をした65～89歳の人で、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384人（脳卒中の既往有175人、既往なし209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1293人について、健診所見（年齢、体格、飲酒、喫煙、血圧値、糖尿病、血清総コレステロール値）との関連を分析した。さらに健診受診時の血清（非空腹時採血）が得られた1170人については、高感度C反応蛋白（hs-CRP）、ホモシステイン、各種脂肪酸を、さらにそのうち約500人の症例対照については、血清システイン、グルタチオン、トコフェロール類、コエンザイムQ10を同様に分析した。それぞれの濃度別に4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を行った。

### （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。研究の概要や結果については、自治体の広報や研究機関のウェブサイト等に掲載している。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健診所見の特性は、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、拡張期血圧値、降圧剤服薬者割合が有意に高く、また血清コレステロール値、糖尿病有病率が高い傾向があった。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が見られた。

これら健診所見の認知症発症に関する多変量調整オッズ比を図2に示す。拡張期血圧は脳卒中既往を伴う認知症と、喫煙は脳卒中既往を伴わない認知症と、それぞれ有意な関連を示した。血清総コレステロール、糖尿病は、脳卒中既往を伴う認知症、伴わない認知症いずれともリスクを高める傾向を示し、全認知症として見た場合にはいずれも有意な関連を示した。Body mass index、飲酒との関連はなかった。

hs-CRPと全認知症、脳卒中既往を伴う認知症、伴わない認知症とは、いずれも関連はなかった（表3）。また、血清ホモシステインと全認知症、脳卒中既往を伴う認知症、伴わない認知症についても、いずれも関連はなかった（表4）。

血清脂肪酸に関しては、飽和脂肪酸（表5）、単価

不飽和脂肪酸(表6)、 $\omega$ -6系不飽和脂肪酸(表7)、 $\omega$ -3系不飽和脂肪酸(表8)のいずれも特定の傾向を示さなかった。しかしながら、表には示さないが、 $\alpha$ リノレン酸が1標準偏差当たりの全認知症のオッズ比0.81(0.69-0.95)と有意な負の関連を示し、脳卒中を伴う認知症、伴わない認知症とも同様の傾向が認められた。

今回パイロット的に測定した血清システイン、グルタチオン、トコフェロール類、コエンザイムQ10については、測定した症例数が少なく、全体としては有意な関連を示すものはなかった(表に示さず)。

#### D. 考察

本研究では昨年度に引き続き、先行的分析として、分析予定集団の一部について血清hsCRP、ホモシステイン、脂肪酸の測定を行い、分析を行った。その結果、昨年度と同様に $\alpha$ リノレン酸と認知症発症との間に有意な関連が認められた。その他の測定項目に関しては、現時点では強い関連が認められておらず、また前年度と一致しない結果も一部にみられる。今回の結果は中間解析結果であることから、最終年度に最終的な症例数を揃えて最終解析を行い、慎重に検証した上で本研究としての結論を得ることとしたい。特に、今回新たに分析を行った血清システイン、グルタチオン、トコフェロール類、コエンザイムQ10については、パイロット分析であり、確定的な結論を得ることを目的とした分析ではない。いくつかの項目については、健診時年齢の低い群において特定の傾向を示す項目も見られることから、最終年度に追加測定を行った上で最終解析を行い、本研究としての結論を総括する予定である。

#### E. 結論

要介護認知症の発症に対して、 $\alpha$ リノレン酸の低値が促進的に作用する可能性が、昨年度から例数を拡大した中間分析においても同様に認められた。

#### 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) 野田博之, 池田愛, 山岸良匡, 横田紀美子, 椎名由美, 謝翠麗, 江口依里, 大平哲也, 今野弘規, 北村明彦, 磯博康. 血圧値およびその長期的変化が要介護認知症発症に及ぼす影響. 第69回日本公衆衛生学会総会, 東京, 2010. 10.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

#### 研究協力者

謝 翠麗	長寿科学振興財団リサーチレジデント
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
伊藤弥志長	井川町役場
湊 百合子	井川町役場
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
丸山 広達	大阪大学大学院
江口 依里	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 cases and controls

	n	Age y	Men %	Body mass index kg/m <sup>2</sup>	Systolic blood pressure mmHg	Diastolic blood pressure mmHg	Anti- hypertensive medication %	Current drinker %	Current smoker %	Serum total cholesterol %	Diabetes %
Total dementia											
Cases	384	69.4	34.4	23.6	137.2	77.6	38.8	25.5	22.4	201.8	9.1
Control subjects	768	68.7	34.4	23.7	135.5	76.7	36.8	27.0	18.0	197.8	6.3
Dementia with history of stroke											
Cases	175	69.5	42.9	23.4	140.0***	79.2***	44.0*	32.0	25.7	199.9	7.4
Control subjects	350	68.7	42.9	23.3	134.3	75.7	34.9	32.0	22.9	193.9	4.6
Dementia without history of stroke											
Cases	209	69.3	27.3	23.9	134.9	76.3	34.4	20.1	19.6	203.4	10.5
Control subjects	418	68.6	27.3	24.1	136.4	77.6	38.5	22.7	13.9	201.1	7.7

\* p<0.05, \*\*\* p<0.001

Table 2. Conditional odds ratios and 95% confidence intervals of disabled dementia of classical cardiovascular risk factors

	Age	Body mass index	Diastolic blood pressure	Anti-hypertensive medication	Current drinker	Current smoker	Serum total cholesterol	Diabetes
	1 y	1 kg/m <sup>2</sup>	1 SD				1 SD	
Total dementia								
Odds ratio*	1.40	0.98	1.18	1.09	0.77	1.62	1.15	1.60
95% confidence intervals	1.28-1.53	0.94-1.02	1.02-1.35	0.82-1.45	0.53-1.14	1.08-2.43	1.01-1.32	1.00-2.58
Dementia with history of stroke								
Odds ratio*	1.47	0.97	1.54	1.50	0.81	1.17	1.23	1.71
95% confidence intervals	1.27-1.70	0.91-1.03	1.23-1.93	0.97-2.29	0.47-1.39	0.66-2.09	0.99-1.52	0.75-3.89
Dementia without history of stroke								
Odds ratio*	1.39	0.99	0.95	0.83	0.69	2.21	1.13	1.41
95% confidence intervals	1.23-1.56	0.93-1.04	0.78-1.15	0.56-1.22	0.38-1.26	1.21-4.01	0.96-1.35	0.77-2.59

\* Matched for age ( $\pm 2$  years), sex, examination year and communities, and further adjusted for age, body mass index, diastolic blood pressure, antihypertensive medication use, current drinking, current smoking, serum total cholesterol and diabetes.

Table 3. 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				
	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	1-SD increment†
Median, mg/dL	0.012	0.029	0.061	0.155	
Range, mg/dL	0.004-0.018	0.019-0.041	0.042-0.093	0.094-6.780	
<b>Total dementia</b>					
No. of cases	75	88	78	85	326
No. of control subjects	151	171	167	163	652
Age-,sex-, survey year-matched OR	1.0	1.04 (0.71-1.51)	0.94 (0.63-1.38)	1.05 (0.72-1.54)	1.00 (0.87-1.14)
Multivariable OR	1.0	1.05 (0.70-1.58)	0.82 (0.53-1.28)	1.04 (0.67-1.59)	0.98 (0.84-1.14)
<b>Dementia with history of stroke</b>					
No. of cases	31	43	34	42	150
No. of control subjects	75	71	69	85	300
Age-,sex-, survey year-matched OR	1.0	1.44(0.83-2.50)	1.20(0.66-2.19)	1.18(0.69-2.02)	1.06(0.88-1.29)
Multivariable OR	1.0	1.34(0.73-2.48)	1.11(0.56-2.21)	1.08(0.58-2.02)	1.02(0.81-1.27)
<b>Dementia without history of stroke</b>					
No. of cases	44	45	44	43	176
No. of control subjects	76	100	98	78	352
Age-,sex-, survey year-matched OR	1.0	0.78(0.46-1.32)	0.78(0.47-1.31)	0.95(0.55-1.63)	0.94(0.78-1.13)
Multivariable OR	1.0	0.95(0.54-1.68)	0.71(0.39-1.28)	1.00(0.54-1.87)	0.93(0.75-1.16)

Matched for age ( $\pm 2$  years), sex, examination year and communities

Multivariable adjustment includes body mass index, current drinking, current smoking, diastolic blood pressure, use of antihypertensive medication, serum total cholesterol, and diabetes mellitus.

†1-standard deviation (SD) for high sensitivity-C reactive protein (antilogarithm) was 3.11mg/dL.



Table 4. 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, $\mu\text{mol/L}$	6.2	7.6	9.1	12.5	
Range, $\mu\text{mol/L}$	2.4-6.9	6.9-8.3	8.4-10.3	10.4-97.4	
<b>Total dementia</b>					
No. of cases	77	84	76	94	331
No. of control subjects	157	172	159	174	662
Age-, sex-, survey year-matched OR	1.0	1.00(0.69-1.46)	0.99(0.66-1.51)	1.14(0.74-1.75)	1.09(0.95-1.26)
Multivariable OR	1.0	0.96(0.64-1.43)	0.94(0.60-1.48)	1.02(0.64-1.64)	1.06(0.91-1.24)
<b>Dementia with history of stroke</b>					
No. of cases	39	27	36	50	152
No. of control subjects	71	68	78	87	304
Age-, sex-, survey year-matched OR	1.0	0.74(0.41-1.34)	0.87(0.48-1.57)	1.09(0.59-1.98)	1.17(0.95-1.44)
Multivariable OR	1.0	0.74(0.38-1.43)	0.64(0.33-1.26)	0.76(0.38-1.51)	1.05(0.83-1.33)
<b>Dementia without history of stroke</b>					
No. of cases	38	57	40	44	179
No. of control subjects	86	104	81	87	358
Age-, sex-, survey year-matched OR	1.0	1.23(0.75-2.01)	1.13(0.63-2.03)	1.15(0.63-2.12)	1.02(0.84-1.25)
Multivariable OR	1.0	1.25(0.74-2.12)	1.45(0.75-2.81)	1.37(0.70-2.68)	1.09(0.88-1.37)

Matched for age ( $\pm 2$  years), sex, examination year and communities

Multivariable adjustment includes body mass index, current drinking, current smoking, diastolic blood pressure, use of antihypertensive medication, serum total cholesterol, and diabetes mellitus.

†1-standard deviation (SD) for homocysteine (antilogarithm) was 1.4mg/L.

Table 5. Conditional odds ratios and 95% confidence intervals of disabled dementia per 1-standard deviation increase in serum saturated fatty acids

	Saturated fatty acids					1-SD increment†
	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4		
Median, % fatty acids	31.6	33.7	35.5	38.0		
Range, % fatty acids	26.1-32.7	32.7-34.5	34.5-36.6	36.6-43.8		
<b>Total dementia</b>						
No. of cases	65	75	82	75		297
No. of control subjects	148	149	148	149		594
Age-,sex-, survey year-matched OR	1.0	1.15(0.77-1.72)	1.27(0.85-1.90)	1.17(0.76-1.81)		1.08(0.92-1.26)
Multivariable OR	1.0	1.16(0.76-1.79)	1.31(0.85-2.01)	1.20(0.75-1.92)		1.07(0.91-1.27)
<b>Dementia with history of stroke</b>						
No. of cases	24	30	35	38		127
No. of control subjects	61	65	68	60		254
Age-,sex-, survey year-matched OR	1.0	1.21(0.65-2.27)	1.39(0.73-2.63)	1.78(0.90-3.52)		1.30(1.00-1.69)
Multivariable OR	1.0	1.13(0.57-2.27)	1.32(0.64-2.72)	1.53(0.70-3.32)		1.21(0.90-1.63)
<b>Dementia without history of stroke</b>						
No. of cases	41	45	47	37		170
No. of control subjects	87	84	80	89		340
Age-,sex-, survey year-matched OR	1.0	1.12(0.67-1.89)	1.22(0.72-2.04)	0.88(0.50-1.54)		0.97(0.80-1.18)
Multivariable OR	1.0	1.08(0.61-1.91)	1.25(0.72-2.17)	0.89(0.48-1.63)		0.98(0.80-1.21)

Matched for age ( $\pm 2$  years), sex, examination year and communities

Multivariable adjustment includes body mass index, current drinking, current smoking, diastolic blood pressure, use of antihypertensive medication, serum total cholesterol, and diabetes mellitus.

†1-standard deviation (SD) for saturated fatty acids was 2.8 % fatty acids.

Table 6. Conditional odds ratios and 95% confidence intervals of disabled dementia per 1-standard deviation increase in serum monounsaturated fatty acids

	Monounsaturated fatty acids					1-SD increment†
	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4		
Median, % fatty acids	19.1	21.4	23.2	26.1		
Range, % fatty acids	16.4-20.4	20.4-22.2	22.2-24.6	24.6-34.5		
<b>Total dementia</b>						
No. of cases	68	57	70	50		245
No. of control subjects	122	123	122	123		490
Age-,sex-, survey year-matched OR	1.0	0.83(0.54-1.28)	1.02(0.67-1.57)	0.73(0.47-1.14)		1.02(0.88-1.20)
Multivariable OR	1.0	0.88(0.56-1.40)	1.02(0.64-1.62)	0.75(0.46-1.23)		1.03(0.87-1.22)
<b>Dementia with history of stroke</b>						
No. of cases	33	20	39	17		109
No. of control subjects	47	57	62	52		218
Age-,sex-, survey year-matched OR	1.0	0.52(0.27-1.01)	0.87(0.48-1.58)	0.47(0.23-0.95)		0.94(0.73-1.21)
Multivariable OR	1.0	0.43(0.21-0.87)	0.64(0.32-1.27)	0.39(0.17-0.89)		0.86(0.64-1.17)
<b>Dementia without history of stroke</b>						
No. of cases	35	37	31	33		136
No. of control subjects	75	66	60	71		272
Age-,sex-, survey year-matched OR	1.0	1.22(0.68-2.20)	1.11(0.60-2.07)	1.00(0.56-1.80)		1.08(0.89-1.31)
Multivariable OR	1.0	1.61(0.84-3.07)	1.28(0.64-2.57)	1.19(0.63-2.27)		1.14(0.92-1.41)

Matched for age ( $\pm 2$  years), sex, examination year and communities

Multivariable adjustment includes body mass index, current drinking, current smoking, diastolic blood pressure, use of antihypertensive medication, serum total cholesterol, and diabetes mellitus.

†1-standard deviation (SD) for monounsaturated fatty acids was 3.0 % fatty acids.

Table 7. Conditional odds ratios and 95% confidence intervals of disabled dementia per 1-standard deviation increase in serum  $\omega$ -6 polyunsaturated fatty acids

	$\omega$ -6 polyunsaturated fatty acids				
	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	1-SD increment†
Median, % fatty acids	27.2	30.9	34.0	37.8	
Range, % fatty acids	15.9-29.5	29.5-32.4	32.4-35.9	35.9-44.2	
<b>Total dementia</b>					
No. of cases	80	66	91	60	297
No. of control subjects	148	147	150	149	594
Age-,sex-, survey year-matched OR	1.0	0.85(0.57-1.26)	1.12(0.76-1.65)	0.74(0.49-1.12)	0.95(0.82-1.11)
Multivariable OR	1.0	0.83(0.55-1.27)	1.08(0.71-1.63)	0.70(0.45-1.11)	0.96(0.81-1.13)
<b>Dementia with history of stroke</b>					
No. of cases	30	29	41	27	127
No. of control subjects	54	53	85	62	254
Age-,sex-, survey year-matched OR	1.0	0.99(0.52-1.87)	0.87(0.48-1.57)	0.78(0.41-1.47)	0.89(0.70-1.13)
Multivariable OR	1.0	1.17(0.56-2.44)	1.07(0.56-2.04)	0.95(0.46-1.95)	1.00(0.76-1.30)
<b>Dementia without history of stroke</b>					
No. of cases	50	37	50	33	170
No. of control subjects	94	94	65	87	340
Age-,sex-, survey year-matched OR	1.0	0.77(0.46-1.27)	1.42(0.85-2.35)	0.70(0.41-1.22)	1.00(0.82-1.21)
Multivariable OR	1.0	0.67(0.38-1.15)	1.15(0.66-2.00)	0.58(0.31-1.06)	0.95(0.77-1.18)

Matched for age ( $\pm 2$  years), sex, examination year and communities

Multivariable adjustment includes body mass index, current drinking, current smoking, diastolic blood pressure, use of antihypertensive medication, serum total cholesterol, and diabetes mellitus.

†1-standard deviation (SD) for  $\omega$ -6 polyunsaturated fatty acids was 4.7 % fatty acids.

Table 8. Conditional odds ratios and 95% confidence intervals of disabled dementia per 1-standard deviation increase in serum  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids

	$\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids					1-SD increment†
	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4		
Median, % fatty acids	6.8	8.8	10.9	14.6		
Range, % fatty acids	2.7-7.9	7.9-9.7	9.8-12.3	12.3-23.8		
<b>Total dementia</b>						
No. of cases	97	71	90	85		343
No. of control subjects	171	172	171	172		686
Age-,sex-, survey year-matched OR	1.0	0.70(0.47-1.05)	0.90(0.61-1.32)	0.85(0.54-1.31)		1.00(0.85-1.16)
Multivariable OR	1.0	0.66(0.43-1.01)	0.92(0.61-1.40)	0.83(0.51-1.34)		0.99(0.84-1.17)
<b>Dementia with history of stroke</b>						
No. of cases	47	42	35	32		156
No. of control subjects	88	78	78	68		312
Age-,sex-, survey year-matched OR	1.0	1.00(0.58-1.75)	0.83(0.48-1.43)	0.84(0.45-1.57)		0.95(0.76-1.18)
Multivariable OR	1.0	1.00(0.54-1.86)	0.78(0.42-1.45)	0.70(0.34-1.42)		0.87(0.68-1.12)
<b>Dementia without history of stroke</b>						
No. of cases	50	29	55	53		187
No. of control subjects	83	94	93	104		374
Age-,sex-, survey year-matched OR	1.0	0.50(0.28-0.89)	0.98(0.56-1.71)	0.87(0.46-1.64)		1.04(0.83-1.29)
Multivariable OR	1.0	0.47(0.25-0.88)	1.12(0.61-2.06)	0.98(0.49-1.95)		1.09(0.86-1.37)

Matched for age ( $\pm 2$  years), sex, examination year and communities

Multivariable adjustment includes body mass index, current drinking, current smoking, diastolic blood pressure, use of antihypertensive medication, serum total cholesterol, and diabetes mellitus.

†1-standard deviation (SD) for  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids was 3.4 % fatty acids.

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

認知症の指標として、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、精神科医による診断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622人である。本研究では、認知症の簡易診断としての「認知症日常生活自立度による診断」、および、ゴールドスタンダードとしての「精神科医による診断」を、それぞれ独立して対象者に実施した。日常生活自立度ランクⅡa以上を簡易診断で認知症ありとした場合、感度は64.7%、特異度は93.4%、陽性的中率は78.6%、陰性的中率は87.6%、カッパ係数(95%信頼区間)は0.61(0.54-0.69)であった。認知症のサブタイプごとの妥当性検討では、認知症日常生活自立度Ⅱa以上をカットオフ値とした時に、認知症の妥当性は簡易診断の感度および特異度が64.7%および93.4%であったのに対して、要介護認知症（要介護認定を伴う認知症）の妥当性は82.9%および95.8%と、要介護認知症の妥当性は高かった。これより、「認知症高齢者の日常生活自立度」を用いた認知症診断は、要介護認知症の簡易診断としては有用な診断基準であるものの、認知症の簡易診断としては限界があると考えられた。

#### 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。

昨年度の研究では、介護情報を用いた要介護認知症として「主治医意見書による認知症簡易診断」を開発したうえで、茨城県某地区在住の65歳以上の男女34人を対象とした妥当性の検討を行い、「認知症高齢者の日常生活自立度」判定基準がランクⅡa以上のものを要介護認知症ありとする簡易診断が有効

であることを示した。しかしながら、昨年度の研究の限界としてはサンプルサイズが少なく、認知症診断の誤分類の可能性が大きいという限界が指摘されており、サンプルサイズの大きい集団でのより精度の高い検討が必要とされていた。また、その対象集団は要介護者に偏っており、地域住民を対象とした認知症発症の疫学研究で使用するには限界があった。

そこで、本年度は、昨年度行った検討の精度上昇および一般化を目的として、介護保険未申請者を含む男女622人を対象とした検討を行った。

#### B. 研究対象と方法

今回の妥当性研究の対象者は茨城県某地区在住の65歳以上の男女622人である。このうち、介護保険を申請しているものは193人、未申請のものは429人であった。本研究では、妥当性の検討を目的として、認知症の簡易診断としての「認知症日常生活自

立度による診断」、および、ゴールドスタンダードとしての「精神科医による診断」を、対象者に対してそれぞれ独立して実施した。本研究は、疫学研究の倫理指針に従って行われた。

### 認知症日常生活自立度による簡易診断

昨年度の研究において、我々は、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」判定基準を用いた簡易診断を開発した。「認知症高齢者の日常生活自立度」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たすような症状・行動や意思疎通の困難さが見られ、誰かが注意していれば自立できる」者はランクⅡ、「日常生活に支障を来たすような症状・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」者はランクⅢ、「日常生活に支障を来たすような症状・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」者はランク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」者はランク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。昨年度の検討では、ランクⅡa以上を有する者を認知症ありとすることで、疫学研究に利用可能な簡易診断が可能なが示されている。

本年度の研究では、「認知症高齢者の日常生活自立度」判定基準の他に、主治医による診断を用いた簡易診断の妥当性についても検討を行い、それらを用いた以下の3つの診断について、妥当性の比較を併せて行なった。

- ① 認知症日常生活自立度による診断
- ② 主治医による診断
- ③ ①と②の組み合わせ
- ④ ①と②の組み合わせでは、②主治医による診断

で「認知症なし」とされたものは正常とした上で、②主治医による診断で「認知症あり」のものの中で①「認知症高齢者の日常生活自立度」判定基準を用いて順序付けした。

さらに、本年度の検討では、要支援または要介護状態にある認知症を「要支援要介護認知症」、要介護状態にある認知症を「要介護認知症」とした認知症のサブタイプを定義して、要支援・要介護状況と認知症日常生活自立度の別に、サブタイプごとの妥当性の検討を行った。

### 統計解析

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。ROC 曲線の95%信頼区間の算出には bootstrap 法を用いた。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

本妥当性研究参加者 622 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Ⅰが 31 人、ランクⅡa が 29 人、ランクⅡb が 16 人、ランクⅢa が 29 人、ランクⅢb が 31 人、ランクⅣが 13 人、ランクⅤが 23 人であった(表 1)。一方、精神科医による診断では 170 人が認知症ありと診断された。

「認知症高齢者の日常生活自立度」の判定を用いた簡易診断において、そのカットオフ値を変えた場合の感度および特異度の変化を ROC 曲線で示した(図 1)。その結果、Ⅱa 以上を簡易診断による認知症とした場合に、感度の低下を抑えた上で特異度を上昇させるため、地域疫学調査における認知症の簡易診断として有効であることが示された。

ランクⅡa 以上を有する者を簡易診断による認知症ありとすると、422 人が簡易診断および精神科医による診断の双方で認知症なし、60 人が精神科医による診断でのみ認知症あり、30 人が簡易診断でのみ認知症あり、110 人が簡易診断および精神科医による診断の双方で認知症ありと診断された(表 2)。その時の感度は 64.7%、特異度は 93.4%、陽性的中率は 78.6%、陰性的中率は 87.6%、カッパ係数(95%信頼

区間)は0.61(0.54-0.69)であった。

主治医による診断を加えた他の簡易診断との比較では、「②主治医による診断」、および、「③ ①認知症日常生活自立度と②主治医による診断の組み合わせによる診断」と比べて、「①認知症日常生活自立度による診断」は判別能が高いことが示された。

認知症のサブタイプごとの妥当性検討では、認知症日常生活自立度Ⅱa以上をカットオフ値として、認知症同士の比較を行なった時には簡易診断の感度および特異度が64.7%および93.4%であったのに対して、要介護認知症同士の比較を行なった場合は82.9%および95.8%と、より高い感度および特異度を示した。

#### D. 考察

本年度の検討では、昨年度開発した簡易診断の妥当性の検証を、介護保険未申請者を含む集団で行い、一般化を図った。今回の結果から、認知症の診断基準を「認知症高齢者の日常生活自立度」Ⅱa以上とした場合の感度は64.7%、特異度は93.4%であり、association studyとして危険因子の探索を行う目的である限り、診断方法としての妥当性は概ね許容できるレベルにあるものと判断された。また、今回の診断基準を要介護認知症の診断基準とした場合には、感度82.9%、特異度95.8%と有用な簡易検査であることが示された。しかしながら今回の研究にはいくつかの限界があり、今回の簡易診断を疫学研究において用いるにあたってはいくつかの留意点がある。

第1に、今回の簡易診断は認知症の診断基準としては感度が低く、今回の簡易診断を用いて危険因子と認知症との関係を推定した場合、その関係を過小評価する可能性がある。すなわち、偽陽性の症例が認知症症例として混ざりこむ可能性は比較的少ないものの、偽陰性症例が認知症を有しないものとして混ざりこむ可能性がある。しかしながら、認知症症例の有病率(65歳以上で約5-6%)を考慮すると、十分なサンプルサイズを擁するコホートをを用いて分析を行う場合には、偽陰性が認知症を有しないものに与える影響は極めて小さいと考えられる。さらに、要介護認知症の簡易診断として使用した場合には、感度が80%を超え、有用な簡易診断であることが示さ

れた。

第2に、今回の疫学診断の感度が低かったことから、認知症の有病率の検討においては、本研究における簡易診断をそのまま用いることはできない。すなわち、ランクⅡa以上を認知症ありとした場合には、真の認知症患者の35%程度を見落とすことになり、18%程度の偽陽性症例を考慮しても、正確な認知症の有病把握に資する指標とは言い難い。したがって、集団全体の認知症の有病者を把握することを目的とする場合には、今回の簡易診断を用いることは適当でない可能性があることに注意が必要である。

#### E. 結論

本厚生労働科学研究で用いる認知症の簡易診断は、精神科医による認知症診断と比較した場合の特異度が高く、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、認知症の簡易診断として使用した場合には感度が約65%と低いことから、この簡易診断をもって認知症の有病の把握を行うには注意が必要である。次年度以降、詳細な感度分析およびモデル化などを行なうことで、簡易診断のより有効な使用方法について検討を行う計画である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

#### 研究協力者

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



表 1. 認知症日常生活自立度と精神科医による認知症診断との関係

		精神科医による診断(人数)	
		認知症なし	認知症あり
自立度 認知症 (日常生活 人数)	正常	401	50
	I	21	10
	II a	11	18
	II b	4	12
	III a	10	19
	III b	3	28
	IV	1	12
	M	1	21

表2. 認知症高齢者の日常生活自立度Ⅱa以上の区分による簡易診断と精神科医による認知症診断との関係

	認知症なし 精神科医	認知症あり 精神科医
認知症なし 簡易診断 ( $\leq$ I)	422人	60人
認知症あり 簡易診断 ( $\geq$ Ⅱa)	30人	110人

図1. 認知症高齢者の日常生活自立度による簡易診断におけるROC曲線とその95%信頼区間

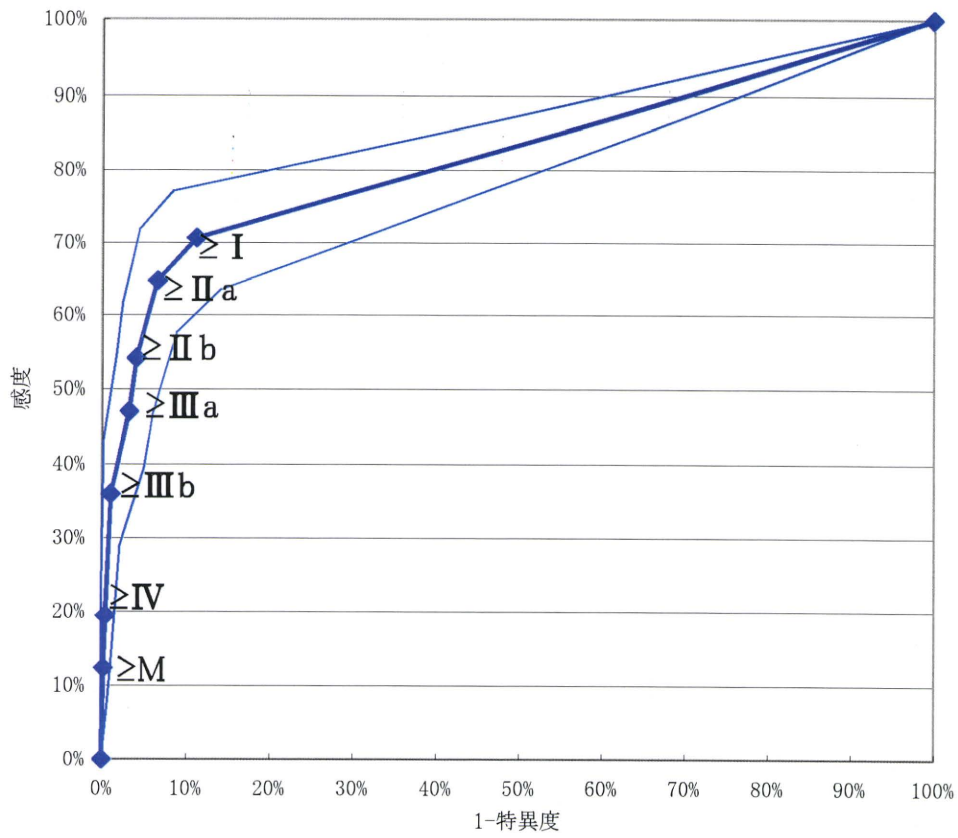


図 2. 主治医による診断を加えた簡易診断における ROC 曲線

