

高齢者の抑うつはその後の知能低下を引き起こすか

— 8年間の縦断的検討 —

西田裕紀子*¹, 丹下智香子*¹, 富田真紀子*²,
安藤富士子*³, 下方浩史*¹

抄録 ●

本研究では、高齢者の抑うつがその後8年間の知能低下に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。分析対象は、「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 (NILS-LSA)」の第1次調査(ベースライン)に参加した65～79歳の地域在住高齢者805人である。ベースラインの抑うつはCenter for Epidemiologic Studies Depression (CES-D)尺度を用いて評価した。また、知能の変化は、ベースラインおよび2年間隔で行われた4回の追跡調査において、ウェクスラー成人知能検査改訂版の簡易実施法(知識、類似、絵画完成、符号)により測定した。線形混合モデルを用いた分析の結果、抑うつの有無は、「知識」「類似」「符号」の経年変化に影響を及ぼすことが示された。一方、抑うつから「絵画完成」の経年変化への影響は認められなかった。以上の結果から、高齢者の抑うつは、その後8年間の一般的な事実に関する知識の量、論理的抽象的思考力、および情報処理速度の低下を引き起こす可能性が示された。

Key words : 抑うつ, 知能, 縦断研究, 線形混合モデル

老年社会科学, 34 (3): 370 - 381, 2012

I. はじめに

高齢者の知能は、日常生活における活動能力や自己効力感、ソーシャルサポートの有効活用などに影響する基本的な心理的側面である^{1, 2)}。また、高齢期の知能の水準は、自分の心身状態の理解やマネジメントとも関連し、結果として、健康や寿命にも重大な影響を及ぼすことが指摘されている³⁾。これらの報告は、高齢期にも知的水準を高く維持することの重要性を示しており、高齢者の知

能低下に影響を及ぼすリスク要因を検討することは急務であるといえる。本研究では、高齢者の知能低下を引き起こす可能性のある要因として、抑うつに着目する。地域在住高齢者を対象とした多くの疫学研究では、抑うつとさまざまな認知機能検査の成績との横断的な関連が示されている⁴⁻⁸⁾。これらの結果は、抑うつが認知機能の個人差を説明することを示唆するものであり、抑うつ症状の特徴である意欲や興味の減退が認知機能の低さと関連する可能性⁶⁾や、抑うつと認知機能の低さの双方に關与する、脳の器質的な障害が存在する⁴⁾ことなどが指摘されている。

一方、高齢者の抑うつがその後の知的な能力の低下のリスク要因となるかどうかを検討した縦断研究も多く行われているが、その結果は混在している。たとえば、Köhlerら⁹⁾は、60歳以上の地域

受付日 : 2012.1.6 / 受理日 : 2012.6.4

*1 Yukiko Nishita, Chikako Tange, Hiroshi Shimokata : 独立行政法人国立長寿医療研究センター予防開発部

*2 Makiko Tomida : 独立行政法人国立長寿医療研究センター予防開発部, 名古屋大学大学院教育発達科学研究科

*3 Fujiko Ando : 独立行政法人国立長寿医療研究センター予防開発部, 愛知淑徳大学健康医療科学部

*1 〒474-8511 愛知県大府市森岡町源吾35番地

在住高齢者を対象とする6年間の追跡調査を行い、ベースラインの抑うつはその後6年間の認知機能の低下を引き起こすことを明らかにしている。また、Barnesら¹⁰⁾も、65歳以上の高齢者を対象とした6年間の追跡調査において、抑うつが6年後の認知機能の障害を引き起こす可能性を指摘している。同様に、Bielakら¹¹⁾、Wilsonら¹²⁾、Paterniti¹³⁾においても、抑うつが認知機能の低下のリスク要因となる可能性が示されている。しかしながら、Ganguliら⁵⁾は、67歳以上の高齢者を対象とした縦断調査の結果から、抑うつがその後の認知機能の低下に及ぼす影響は確認できなかったことを報告し、Perrinoら¹⁴⁾、Vinkersら¹⁵⁾、Dufouilら¹⁶⁾においても、高齢者の認知機能の低下により抑うつが生じるという逆方向の因果関係を認めたものの、抑うつがその後の認知機能の低下を引き起こすという結論には至っていない。

Perrinoら¹⁴⁾は、抑うつが認知機能の低下のリスク要因になるかどうかを縦断的に検討することは、高齢者の抑うつに対するサポートが、その後の認知機能の低下を予防する効果があるかどうかを検討するうえで重要であると指摘している。これまでに行われた縦断研究の結果が混在していること、わが国では地域在住の高齢者を対象とした検討がほとんど行われていないこと、さらに高齢者におけるうつ状態の罹患率の高さ^{17,18)}や、知能を高く維持することの重要性¹⁻³⁾を考慮すると、高齢者の抑うつがその後の知的な能力の低下を引き起こすリスク要因となるのかどうかについて、さらに検討することの重要性を指摘できる。

そこで本研究では、地域在住高齢者の抑うつがその後8年間の知能の経年変化に及ぼす影響について縦断的に検討する。なお、先行研究では、目的変数となる認知機能の評価の仕方が多様であり、その選択の基準についても明示されていないことが多い。この点に関して、測定する認知機能の選択の違いによって、抑うつが及ぼす影響は異なること⁵⁾、とくに地域居住者を対象とした場合には、Mini-Mental State Examination (MMSE)¹⁹⁾など

の基本的な認知機能を測定する検査は天井効果を示す傾向があり、知的な能力の変化の個人差をとらえることはむずかしい可能性¹⁶⁾が指摘されている。また、Perrinoら¹⁴⁾は、目的変数となる認知機能を連続変量としてとらえるか、あるいはcut-off pointによるカテゴリを用いるかによっても結果が異なる可能性を指摘し、地域居住者を対象とする研究では、より小さな変化を評価するために連続変量として扱うことが望ましいと述べている。

本研究では、知的な能力の測定に関するこれらの指摘を考慮して、知能を「効果的に環境を処理する個人の総体的能力である」と定義²⁰⁾したうえで、その理論的原理に基づき標準化された知能検査である、ウェクスラー成人知能検査改訂版²¹⁾の簡易実施法 (WAIS-R-SF)²²⁾を用いる。WAIS-R-SFは、知能の構成要素の組み合わせとして妥当であると確認²¹⁾された複数の下位検査からなる。したがって、知能を複数の側面から評価し、抑うつが知能の経年変化に及ぼす影響が知能の側面によってどのように異なるかについて検討することが可能である。また、健常高齢者を含む成人の無作為抽出サンプルを用いて各年齢段階で正規分布を示すように標準化²¹⁾されていることから個人差を評価しやすく、地域在住高齢者を対象とする本研究に適していると考えられる。なお、高齢期においても知能の変化はゆっくりと進行することがあり、短い研究期間でそれをとらえることはむずかしいと指摘されている^{23,24)}。したがって、本研究では8年間の追跡データを用いた解析を行うこととする。

Ⅱ. 方 法

1. 分析対象者

本研究のデータは、「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)」の一部である。NILS-LSAは、国立長寿医療研究センター近隣の2自治体の住民台帳から、年齢と性により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

病に関する学際的な縦断研究である²⁵⁾。第1次調査は1997年11月～2000年4月にかけて、40～79歳の中高齢者2,267人を対象として行われた。その後、第2次調査(2000年4月～2002年5月)、第3次調査(2002年5月～2004年5月)、第4次調査(2004年6月～2006年7月)、第5次調査(2006年7月～2008年7月)と、約2年間隔の追跡調査が行われている。なお、調査の実施にあたっては、独立行政法人国立長寿医療研究センター倫理委員会の承認と、全対象者の「調査への参加の文書による同意」を得ている。

本研究では、ベースラインとなる第1次調査に参加した65～79歳の高齢者816人のデータを用いた。ただし、ベースラインで認知症の既往を報告した者(3人)および、ベースラインの抑うつ、ベースラインのすべての知能検査、あるいは教育歴のデータに欠損のある者(各1人、1人、6人)は分析から除くこととした。したがって、最終的な分析対象者は、805人(平均年齢71.37, SD3.93: 男性408人, 女性397人)である。

2. 分析項目

1) 抑うつ(第1次調査)

ベースラインの抑うつの評価にはCenter for Epidemiologic Studies Depression Scale²⁶⁾の日本語版20項目²⁷⁾を用いた。評定は「ほとんどなかった」から「たいていそうだった」の4件法で、順に0点から3点として得点化した(逆転項目については、順に3点から0点とした)。得点範囲は0～60点であり、得点が高いほど抑うつ傾向が強いことを示す。なお、島²⁸⁾に従って、20項目中、無回答の項目が4項目以内であった場合には、無回答項目に回答項目の平均値を割り当てることとした(14人が該当した)。本研究の対象者におけるCronbachの α 信頼性係数は.87を示し、高い内の一貫性が確認された。分析の際には、Radloff²⁵⁾、島ら²⁷⁾の示したcut-off pointに従って、16点以上を「抑うつ有り(以下、抑うつ有群)」、15点以下を「抑うつ無し(以下、抑うつ無群)」とした。

2) 知能(第1次調査～第5次調査)

すべての調査において、個別面接により、ウェクスラー成人知能検査改訂版²¹⁾の簡易実施法(WAIS-R-SF)²²⁾を施行した。WAIS-R-SFは、高齢あるいは疾患があるなど、被検査者のさまざまな状況から正規に実施することが困難な場合に、少ない検査数で短時間に、知能をより妥当に評価できるように標準化²²⁾された方法である。WAIS-R-SFには、2下位検査法、3下位検査法、4下位検査法があるが、本研究では、4下位検査法を用いて、「知識」「類似」「絵画完成」「符号」の検査を施行して各粗点を求めた。得点範囲は、「知識」が0～29点、「類似」が0～28点、「絵画完成」が0～21点、「符号」が0～93点である。「知識」検査は一般的な事実についての知識の量、「類似」検査は論理的抽象的な思考の能力、「絵画完成」検査は視覚的長期記憶の想起と照合の能力、「符号」検査は情報処理の速度を測定するとされている²⁹⁾。面接は、検査の訓練を受けた臨床心理士あるいは心理学専攻の大学院生、大学院修了生が行った。

3) 属性(第1次調査)

自記式の調査票により、ベースラインの年齢(歳)、性(男性/女性)、教育歴(小学校・新制中学校/旧制中学校・新制高校/専修学校・短大・専門学校/大学・大学院)について、回答を求めた。

3. 分 析

本研究のデータは、対象者の知能に関して最長約8年間の追跡を行った経時観察データである。対象者1人につき最大5回分の繰り返しデータがあり、追跡の過程には多くの欠測データが存在する。また、高齢期の知能やその経年変化には、大きな個人差があることが報告されている³⁰⁻³³⁾。これらのデータの特徴を考慮し、ベースラインの抑うつの有無がその後の知能の経年変化に及ぼす影響を検討するために、線形混合モデルを用いた。線形混合モデルでは、対象者ごとにモデルの当てはめを行うことにより、脱落など追跡データに欠測値のある対象者を含む解析が可能である。また、変

表1 ベースライン(第1次調査)の基本特性

	抑うつ有群 (n=131)	抑うつ無群 (n=674)	検定
年齢 ^{a)}	72.31±3.97	71.18±3.90	t(803)=3.01 **
性 ^{b)}			
男性	62 (15.20)	346 (84.80)	χ ² (1)=0.71 n.s.
女性	69 (17.38)	328 (82.62)	
教育歴 ^{b)}			
小学校・新制中学校	66 (16.54)	333 (83.46)	χ ² (3)=0.80 n.s.
旧制中学校・新制高校	42 (15.05)	237 (84.95)	
専修学校・短大・専門学校	16 (19.05)	68 (80.95)	
大学・大学院	7 (16.28)	36 (83.72)	
知能 ^{a)}			
知識(n=804)	11.72± 5.73	12.55± 5.43	t(802)=1.60 n.s.
類似(n=803)	10.28± 5.71	10.62± 5.62	t(801)=0.62 n.s.
絵画完成(n=805)	8.33± 3.76	9.32± 3.76	t(803)=2.75 **
符号(n=803)	37.91±11.05	39.53±10.44	t(801)=2.72 **

a) 平均±標準偏差, b) 人数(%)を示す, **p<.01

量効果として、ベースラインの値や経年変化についての個人間の変動、すなわち個人差に関するパラメータを組み込むことができる³⁴⁻³⁶⁾。

本研究では、知能の4側面である「知識」「類似」「絵画完成」「符号」を目的変数とした4つのモデルを検討した。説明変数として、ベースラインの抑うつ(有群/無群)、ベースラインからの経過年数(年)の主効果、およびその交互作用項を投入した。調整変数としては、ベースラインの年齢(歳)、性(男性/女性)、教育歴(小学校・新制中学校/旧制中学校・新制高校/専修学校・短大・専門学校/大学・大学院)を投入した。これらの変数は、線形混合モデルにおける固定効果である。抑うつと経過年数との交互作用が有意であれば、ベースラインの抑うつの有無により、その後8年間における知能の経年変化に相違があることが示される。一方、変量効果として、各対象者のベースラインの各知能得点(切片)、知能得点の経年変化(傾き)を投入することにより、それらの個人間変動をモデルに組み込んだ。その際、Verbekeら³³⁾を参考に、変量効果の分散・共分散行列は、特定の構造を仮定しない無構造とした。このように変量効果を設定することによって、ベースラインの知能や、知能の経年変化の個人間のばらつきを考慮すること

が可能となり、それらの個人差を取り除いた状態での固定効果を検討することができる。このように、切片と傾きを変量効果として投入する線形混合モデルを使用した先行文献としては、Van Dijkら³⁷⁾、Craneら³⁸⁾、Blackwellら³⁹⁾、Wilsonら¹²⁾等がある。

なお、以上の分析モデルでは先行研究^{5, 12, 15)}を参考に、知能の経年変化を1次直線として仮定している。しかしながら、全5回の測定回数、8年という追跡期間の長さを考慮すると、2次的な変化の当てはめがより妥当である可能性も推測される。したがって、追加の分析として、前述の説明変数に加えて、経過年数の2乗項およびその抑うつとの交互作用項を投入したモデルについても検討を行う。

分析には統計プログラムパッケージSAS(Ver. 9.1.3)を用い、p<.05を統計的有意とした。

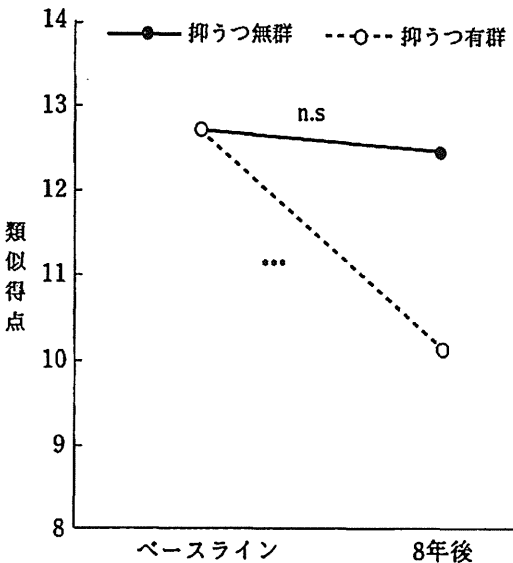
Ⅲ. 結 果

1. ベースラインの基本特性

ベースライン(第1次調査)の抑うつ有群は131人(16.27%)、抑うつ無群は674人(83.73%)であった。抑うつの有無別の基本特性を表1に示す。抑うつの有無と年齢には有意な関連があり、抑うつ有群が抑うつ無群よりも年齢が高かった。抑う

けるパラメータ推定値と標準誤差を示す。

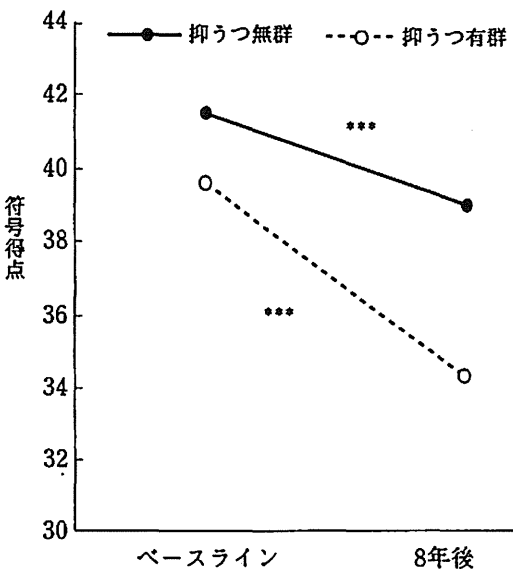
ベースラインの抑うつと追跡年数との交互作用に着目すると、「類似」「符号」では、ベースラインの抑うつと追跡年数との交互作用が有意であり、抑うつ有群の傾きが抑うつ無群 (reference) と比



*** $p < .001$

注：年齢・性・教育歴を調整した推定値を示す。

図1 類似得点の経年変化 (抑うつの有無別)



*** $p < .001$

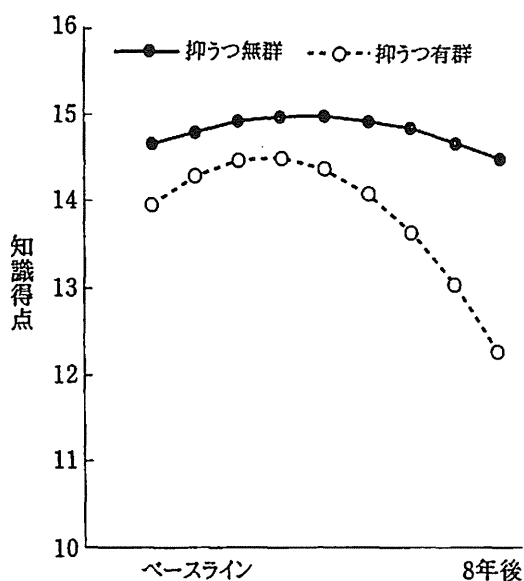
注：年齢・性・教育歴を調整した推定値を示す。

図2 符号得点の経年変化 (抑うつの有無別)

較して、負の方向で大きかった。交互作用の詳細を確認するために、各得点に関して、抑うつの有無別にベースラインと8年後の値を推計し、図に示した (図1, 2)。さらに、抑うつの有無別に追跡年数に対する各知能得点の傾きを算出し、その差の検定を行った。その結果、「類似」では、抑うつ無群の傾きは有意ではないが (傾きの推定値 = -0.04 ; $t(1077) = 1.65$, n.s.), 抑うつ有群における負の傾きが有意であった (傾きの推定値 = -0.32 ; $t(1077) = 4.42$, $p < .001$)。傾きの差も有意であり ($t(1077) = 3.60$, $p < .001$)、抑うつ無群は、8年間「類似」得点を維持するのに対して、抑うつ有群は、8年の間に「類似」得点が低下することが示された。また、「符号」では、抑うつ無群、抑うつ有群共に負の傾きが有意であった (傾きの推定値 = -0.30 , $t(1070) = 7.30$, $p < .001$; 傾きの推定値 = -0.64 ; $t(1070) = 5.57$, $p < .001$)。さらに、それらの傾きの差も有意であり ($t(1070) = 2.77$, $p < .01$)、抑うつの有無にかかわらず「符号」得点は8年の間に低下すること、その低下の割合は抑うつ無群よりも抑うつ有群のほうが大きいことが示された。

一方、「知識」「絵画完成」では、ベースラインの抑うつと追跡年数との有意な交互作用は認められなかった。すなわち、ベースラインの抑うつの有無は、その後8年間の「知識」および「絵画完成」得点の直線的な経年変化には影響しないことが示された。そこで、「知識」「絵画完成」について、交互作用項を排除して、抑うつ、追跡年数の主効果のみを投入した線形混合モデルを検討した結果、「知識」では、抑うつ、追跡年数共に有意な効果は認められなかった。一方「絵画完成」では、抑うつ (有群)、追跡年数の効果が共に有意であり ($\beta = -0.62$ ($SE 0.30$), $p < .05$; $\beta = 0.06$ ($SE 0.02$), $p < .01$)、「絵画完成」の得点は抑うつ有群が抑うつ無群よりも0.62低く、1年間につき0.06上昇することが示された。

なお、すべての下位検査において、変量効果として投入した切片と傾きの分散成分が有意であっ



注：年齢・性・教育歴を調整した推定値を示す。

図3 知識得点の経年変化(抑うつの有無別)

た。このことは、ベースラインの各知能検査の得点や知能得点の経年変化に意味のある個人差が存在することを示している。一方、切片と傾きの共分散は有意ではなかったことから、得点が高い者ほどその変化が大きかったといった、ベースラインの値と経年変化との間の関連はないことが示された。

さらに、知能の2次的な変化を評価するために、経過年数の2乗項およびその抑うつとの交互作用項を投入した線形混合モデルを検討した。その結果、「類似」「符号」「絵画完成」を目的変数とした場合には、経過年数の2乗項および抑うつとの交互作用項に有意な係数は認められなかった(データ示さず)。一方、「知識」を目的変数とした場合には、経過年数の2乗項および、経過年数の2乗項と抑うつとの交互作用が有意となった($\beta = -0.02$ ($SE\ 0.01$), $p < .001$; $\beta = -0.05$ ($SE\ 0.02$), $p < .01$)。そこで、交互作用の詳細を確認するために、「知識」得点に関して、抑うつの有無別にベースラインから8年後までの値を推計した(図3)。この結果から、抑うつ無群は8年の間、「知能」得点を維持していたのに対して、抑うつ有群では、ベースラインから3年後にかけて少し上昇し、その後、

低下するという2次的な変化を示すことが明らかとなった。

IV. 考 察

本研究では、地域在住高齢者の大規模縦断データを用いて、抑うつがその後8年間の知能の経年変化に及ぼす影響について検討を行った。その結果、高齢者の抑うつは、その後8年間の知能低下に影響すること、ただし、その影響は知能の側面によって異なることが示された。

高齢者を対象とした縦断研究では、抑うつがその後の知能を低下させるという報告がある⁹⁻¹³⁾一方で、抑うつから知能の変化への影響はないとする文献もあり^{5, 14-16)}、結果は一定していなかった。その理由のひとつとして、知能の評価方法や追跡期間の設定などの研究デザインの相違を指摘できる。たとえば、Dufouilら¹⁶⁾は、抑うつから知能低下への縦断的な影響が認められなかったことに関する方法論的な問題として、3年という追跡期間では知能低下の個人差が少ないこと、Mini-Mental State Examination (MMSE)¹⁹⁾の cut-off point を用いた評価のみでは、地域在住高齢者における知的な能力の把握がむずかしいことを指摘している。本研究で得られた結果は、これまでの先行研究のなかでも比較的長期といえる、8年間の追跡データを用いたものである。また、知能を評価するために用いたWAIS-R-SFは各年齢段階において正規分布を示すように標準化された連続変量の指標であり、複数の側面からなる。このような本研究デザインの特徴は、知能の経年変化やその個人差の把握を可能とし、それが今回、抑うつが知能低下に及ぼす影響が示された理由のひとつであると推察される。

本研究の結果において着目すべきは、高齢者の抑うつが「類似」および「符号」得点の経年変化に及ぼす影響であろう。まず、抑うつがない高齢者は、8年間にわたり「類似」得点を維持していたのに対して、抑うつが有る場合には、「類似」得点が直線的に低下する可能性が示された。「類似」検査

は、論理的抽象的な思考の能力を測定するとされており、対象者は2つの刺激語の共通点を見だし、より抽象度の高い概念として提示することを求められる^{20, 29)}。回答の際には、論理的な思考力や、本質的・非本質的な要素を区別する能力、さらに概念を言語化して表現する能力が必要となり、言語性の知能検査のなかでも、より抽象的で複雑な課題である⁴⁰⁾。このような「類似」検査の特徴を考慮すると、抑うつの主たる症状である思考力や集中力の減退が、その後の論理的、抽象的に考える能力を低下させたと推測される。また、今回用いた抑うつの尺度は「普段より口数が少ない、口が重い。」という言語表出に関する項目を含んでおり^{26, 27)}、高齢期には抑うつ症状と言語流暢性の低下が同時に生じる可能性が指摘されている⁴¹⁾。したがって、抑うつに伴って、言葉でなにかを伝えたり自分の考えを表現したりといった日常的な言語処理が少なくなり、その結果、概念を言語化して、論理的、抽象的に表現する能力が低下したとも考えられる。論理的抽象的思考力は、日常生活で直面する新しい問題を解決するためには必須の能力である⁴²⁾。また、Skinner⁴³⁾は、系統的な思考力を保持し続けることにより、高齢期にも新しいアイデアを取り入れたり生み出したりすることの重要性を指摘している。本研究の結果は、その論理的抽象的思考力の低下の個人差に、抑うつが関与する可能性を示したといえる。

さらに、「符号」得点は、抑うつの有無にかかわらず8年間で直線的に低下するが、その低下の度合いは、抑うつがない高齢者よりも抑うつを有する高齢者において高いことが示された。「符号」検査により測定される情報処理速度の低下と抑うつとの関連は、先行研究においても支持されている。たとえば、一般地域住民を対象とした研究では、抑うつがその後の情報処理速度の低下を引き起こすことが示されている^{9, 11, 12)}。また、臨床研究においても、うつ患者における主要な問題として、情報処理速度の低下が指摘されている⁴⁴⁾。抑うつを有する人は、モチベーションが低く注意力を欠如する

傾向があり⁴⁵⁾、モチベーションの低さや散漫さは情報処理の能力に影響する⁴²⁾。すなわち、抑うつを有する高齢者では、抑うつに伴って生じるモチベーションの低さや注意力の欠如が、その後の日常的な情報処理活動に影響を及ぼすために、情報処理速度がより速く低下したと考えられる。一般的に、情報処理の速度は、他の知能の側面と比べて加齢によるネガティブな影響を受けやすい⁴²⁾。しかしながら、情報処理速度の低下は、他の知能の側面の低下を引き起こす可能性があり^{11, 46)}、高齢期にも知的な能力を保つためには、情報処理の速度をできるだけ維持することが重要であると指摘されている³⁰⁾。これらの知見と本研究の結果を合わせて考えると、抑うつを有する高齢者では、情報処理速度の低下がより速く進むことにより、他の知的な側面(知識力や記憶力など)の衰退も生じる可能性があり、その連鎖を防ぐサポートが必要であると考えられる。

一方、「知識」得点は、直線的な変化を仮定した分析では抑うつの影響が認められなかった。しかしながら、経過年数の2乗項を投入して2次的な変化を考慮に入れた場合には、やはり抑うつの有無がその経年変化に影響を及ぼしていることが明らかとなった。すなわち、抑うつがない高齢者は、8年間にわたり「知識」得点をほぼ維持していたのに対して、抑うつがある場合には、とくに追跡4年目以降から8年目にかけて、「知識」得点の低下が進行する可能性が示された。「知識」検査により測定される一般的な事実に関する知識の量は、人生経験や教育などを通じて蓄積されていく結晶性知能⁴⁷⁾として位置づけられる⁴²⁾。結晶性知能は加齢や脳の器質的障害の影響を受けにくく⁴⁷⁾、高齢期にも高く維持できる場合が多い^{30, 48)}。今回の結果は、そのような知的な能力も、長期的に追跡すると、やはり抑うつの影響を受けて低下していく可能性があることを示唆した点で意義深いと考えられる。なお、「知識」得点は、抑うつがある場合にも、ベースラインから3年目にかけてゆるやかな上昇傾向を示した。この上昇が、抑うつの改善によ

るものなのか、あるいは、一時的な再検査効果⁴⁹⁾を反映しているのか、に関しては、抑うつ⁵⁰⁾の継続状況や再検査効果の算出を踏まえた、より詳細な検討が必要であると考えられる。

このように、「類似」「符号」「知識」の3下位検査では、抑うつがそれらの経年変化に及ぼす影響が示された一方で、抑うつ⁵¹⁾の「絵画完成」得点の変化に対する影響は認められなかった。「絵画完成」検査では、提示された絵の欠けている箇所を、視覚的な長期記憶と照らし合わせてシンプルな指さしの動作により回答することを求められる⁴²⁾。このような、長期的な視覚記憶と関連し、シンプルな出力を求められる検査によって測定される知能は、抑うつがあつたとしても保持されやすく、本研究の追跡期間ではその影響を受けなかったと推測される。ただし、交互作用項を排除したモデルにおいて抑うつ⁵²⁾の主効果が有意であった。この結果を考慮すると、今回は縦断的な影響が認められなかった知能の側面に関しても、追跡期間の延長や、抑うつ⁵³⁾の持続性を考慮した検討が必要であろう。

現在、日本は5人に1人が65歳以上という超高齢社会を迎えており、2035年には3人に1人が65歳以上の高齢者となる社会が到来すると推計されている⁵⁰⁾。この社会的な状況を考慮すると、高齢者の知能低下のリスク要因を検討することは、個人の生活の質の向上にとっても、活力ある高齢社会とするためにも急務である。この点で、日本人高齢者の抑うつ⁵⁴⁾が、一般的な知識量、論理的抽象的思考力や情報処理速度の低下を引き起こす可能性があることを示した本研究の結果は意義深いと考えられる。しかしながら、今回用いた追跡データには欠損値が多く含まれている。抑うつ⁵⁵⁾がある者のほうが抑うつ⁵⁶⁾がない者と比べて測定回数が少なかった(結果2.)ことを考慮すると、今回、線形混合モデルにより示された縦断的な結果には脱落効果³⁰⁾が含まれており、心理的により健康な高齢者の特徴が反映されている可能性を考慮に入れる必要がある。

さらに、本研究の限界と今後の課題としては、以

下の点が挙げられる。第一に、抑うつ⁵⁷⁾に関与する脳の器質的な障害を評価していないことである。抑うつ⁵⁸⁾が軽度認知障害や脳血管性損傷等に関連して生じている場合には、その疾患の進行に伴って知能が低下する可能性も考えられる。したがって、今後は神経学的疾患を考慮した検討が必要である。また、本研究では、抑うつ⁵⁹⁾の有無を1時点のみで判定している。しかし、持続する慢性的な抑うつ⁶⁰⁾こそが、認知機能の低下を引き起こすという報告がある⁹⁾。今後は抑うつ⁶¹⁾を複数の時点で評価し、抑うつ⁶²⁾が一時的なものなのか、あるいは持続する慢性的なものなのかを考慮した検討が必要である。

第二に、本研究ではWAIS-Rの簡易実施法を用いており、取り上げた知能の側面が限られていることである。たとえば、抑うつ⁶³⁾は記憶力や実行機能とも関連することが指摘されている⁴⁾。したがって、さらに他の知能の側面についても検討が必要であると考えられる。また、抑うつ⁶⁴⁾に関しても、特徴的な症状(抑うつ⁶⁵⁾気分・注意力・集中力低下・意欲低下など)により、知能低下への影響が異なる可能性もあることから、抑うつ⁶⁶⁾の全体的な傾向だけではなく、抑うつ⁶⁷⁾の内容も考慮に入れた検討が重要であろう。

第三に、本研究では、抑うつ⁶⁸⁾から知能の変化に対する影響の一方向のみを検討していることである。逆に、知能の低下に気づくことがストレスとなり、抑うつ⁶⁹⁾に影響する可能性も指摘されている^{6, 14, 15)}。したがって、今後は、抑うつ⁷⁰⁾と知能が双方向に影響を及ぼし合う可能性をモデルに取り込んで因果関係を分析する、交差遅延効果モデル⁵¹⁾等による検討が必要であると考えられる。

V. 結 論

地域在住高齢者の大規模縦断データを用いて、抑うつ⁷¹⁾がその後8年間の知能の経年変化に及ぼす影響について検討を行った。その結果、高齢者の抑うつ⁷²⁾は、一般的な事実に関する知識量、論理的抽象的思考力、および情報処理速度の低下を引き起こす可能性が示された。

本研究は、平成22年度科学研究費補助金基盤研究(S)「中高年者のこころの健康についての学際的大規模縦断研究—予防へのストラテジーの展開(課題番号18109007)」, および平成23年度科学研究費学術研究助成基金助成金(若手研究(B))「中高年期における知能の経時変化とその維持・向上に有効な年代別ストラテジーの構築(課題番号23730640)」により行われた。

NILS-LSAにご参加いただいている愛知県大府市ならびに東浦町の住民のみなさまに感謝いたします。

文 献

- 1) Baltes MM, Lang FR : Everyday functioning and successful aging ; The impact of resources. *Psychology and Aging*, 12 (3) : 433-443 (1997).
- 2) Shifren K, Park DC, Bennett JM, et al. : Do cognitive processes predict mental health in individuals with rheumatoid arthritis? *Journal of Behavioral Medicine*, 22 (6) : 529-547 (1999).
- 3) Gottfredson LS, Deary IJ : Intelligence predicts health and longevity, but why? *Current Directions in Psychological Science*, 13 : 1-4 (2004).
- 4) Baune BT, Suslow T, Arolt V, et al. : The relationship between psychological dimensions of depressive symptoms and cognitive functioning in the elderly ; The MEMO-Study. *Journal of Psychiatric Research*, 41 : 247-254 (2007).
- 5) Ganguli M, Du Y, Dodge HH, et al. : Depressive symptoms and cognitive decline in late life ; A prospective epidemiological study. *Archives of General Psychiatry*, 63 : 153-160 (2006).
- 6) Bierman EJM, Comijs HC, Jonker C, et al. : Effects of anxiety versus depression on cognition in later life. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 13 (8) : 686-693 (2005).
- 7) Airaksinen E, Larsson M, Lundberg I, et al. : Cognitive functions in depressive disorders ; Evidence from a population-based study. *Psychological Medicine*, 34(1) : 83-91 (2004).
- 8) Lichtenberg PA, Ross T, Millis SR, et al. : The relationship between depression and cognition in older adults ; A cross-validation study. *The Journals of Gerontology Series B : Psychological Sciences and Social Sciences*, 50 (1) : 25-32 (1995).
- 9) Köhler S, Boxtel MPJ, Os J, et al. : Depressive symptoms and cognitive decline in community-dwelling older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 58 : 873-879 (2010).
- 10) Barnes DE, Alexopoulos GS, Lopez OL, et al. : Depressive symptoms, vascular disease, and mild cognitive impairment ; Findings from the Cardiovascular Health Study. *Archives of General Psychiatry*, 63 (3) : 273-279 (2006).
- 11) Bielak AAM, Gerstorf D, Kiely KM, et al. : Depressive symptoms predict decline in perceptual speed in older adulthood. *Psychology and Aging*, 26 (3) : 576-583 (2011).
- 12) Wilson RS, Mendes LCF, Bennett DA, et al. : Depressive symptoms and cognitive decline in a community population of older persons. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 75 (1) : 126-129 (2004).
- 13) Paterniti S : Depressive symptoms and cognitive decline in elderly people ; Longitudinal study. *The British Journal of Psychiatry*, 181 (5) : 406-410 (2002).
- 14) Perrino T, Mason CA, Brown SC, et al. : Longitudinal relationships between cognitive functioning and depressive symptoms among Hispanic older adults. *The Journals of Gerontology Series B ; Psychological Sciences and Social Sciences*, 63 (5) : 309-317 (2008).
- 15) Vinkers DJ, Gussekloo J, Stek ML : Temporal relation between depression and cognitive impairment in old age ; Prospective population based study. *The British Medical Journal*, 329 (7471) : 881-884 (2004).
- 16) Dufouil C, Fuhrer R, Dartigues JF, et al : Longitudinal analysis of the association between depressive symptomatology and cognitive deterioration. *American Journal of Epidemiology*, 144 (7) : 634-641 (1996).
- 17) Niino N, Ihara K, Suzuki T, et al. : Prevalence of depressive symptoms among the elderly ; A longitudinal study. *Geriatrics and Gerontology International*, 3 (s1) : S27-S30 (2003).

- 18) Fiske A, Wetherell JL, Gatz M : Depression in older adults. *Annual Review of Clinical Psychology*, 5 : 363-389 (2009) .
- 19) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR : "Mini-mental state" A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychosomatic Research*, 12 : 189-198 (1975).
- 20) Wechsler D : The measurement of adult intelligence. 3rd ed., The Williams & Wilkins Company, Baltimore (1944).
- 21) 品川不二郎, 小林重雄, 藤田和弘ほか: WAIS-R成人知能検査法. 日本文化科学社, 東京(1990).
- 22) 小林重雄, 藤田和弘, 前川久男ほか: 日本版 WAIS-R簡易実施法. 日本文化科学社, 東京 (1993).
- 23) Hultsch DF, Hertzog C, Small BJ, et al. : Short-term longitudinal change in cognitive performance in later life. *Psychology and Aging*, 7 (4) : 571-584 (1992).
- 24) Schaie KW, Willis SL : Adult development and aging, 5th ed., Prentice Hall, Upper Saddle River (2002).
- 25) Shimokata H, Ando F, Niino N : A new comprehensive study on aging—the National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). *Journal of Epidemiology*, 10 (1 Supplement) : S1-S9 (2000).
- 26) Radloff LS : The CES-D Scale ; A self-report depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measurement*, 1 (3) : 385-401 (1977).
- 27) 島 悟, 鹿野達男, 北村俊則ほか: 新しい抑うつ性自己評価尺度について. *精神医学*, 27 (6) : 717-723 (1985).
- 28) 島 悟: NIMH原版準拠/CES-D Scale [うつ病(抑うつ状態)/自己評価尺度]. 千葉テストセンター, 千葉 (1998).
- 29) Kaufman AS, Lichtenberger EO : Assessing adolescent and adult intelligence. 3rd ed., John Wiley and Sons, New Jersey (2006).
- 30) Schaie KW : Developmental influences on adult intelligence ; The Seattle Longitudinal Study. Oxford University Press, New York (2005).
- 31) Baltes PB, Mayer KU : The Berlin Aging Study ; Aging from 70 to 100. Cambridge university press, Cambridge (1999).
- 32) Wilson RS, Beckett LA, Barnes LL, et al. : Individual differences in rates of change in cognitive abilities of older persons. *Psychology and Aging*, 17 (2) : 179-193 (2002).
- 33) Dixon RA : Themes in the aging of intelligence ; Robust decline with intriguing possibilities. In *Models of Intelligence ; International Perspectives*, eds. by Sternberg RJ, Lautrey J, Lubart TI, 151-167, American Psychological Association, Washington (2003).
- 34) Verbeke G, Molenberghs G (松山 裕, 山口拓洋編訳): 医学統計のための線形混合モデル; SASによるアプローチ. サイエントリスト社, 東京(2001).
- 35) Littell RC, Milliken GA, Stroup WW, et al. : The SAS System for Mixed Models. SAS Institute, Cary (1996).
- 36) Laird NM, Ware JH : Random-effects models for longitudinal data. *Biometrics*, 38 : 963-974 (1982).
- 37) Van Dijk KRA, Van Gerven PWM, Van Boxtel MPJ, et al. : No protective effects of education during normal cognitive aging ; Results from the 6-year follow-up of the Maastricht Aging Study. *Psychology and Aging*, 23 (1) : 119-130 (2008).
- 38) Crane P, Gruhl J, Erosheva EA, et al. : Use of spoken and written Japanese did not protect Japanese-American men from cognitive decline in late life. *The Journals of Gerontology Series B ; Psychological Sciences and Social Sciences*, 65 (6) : 654-666 (2010).
- 39) Blackwell E, de Leon CFM, Miller GE : Applying mixed regression models to the analysis of repeated-measures data in psychosomatic medicine. *Psychosomatic Medicine*, 68 (6) : 870-878 (2006).
- 40) Tulskey DS, Saklofske DH, Zhu J : Revising a standard ; An evaluation of the origin and development of the WAIS-III . In *Clinical interpretation of the WAIS-III and WMS-II*, eds. by Tulskey DS, Saklofske DH, Chelune GJ, et al., 43-92, Academic Press, San Diego (2003).
- 41) 西田 朗, 堀口 淳: 老年期 うつ. (下田和孝編) 脳とこころのプライマリケア1: うつと不安, 562-568, シナジー, 東京(2010).
- 42) Kaufman AS, Lichtenberger EO : The essentials of

- WAIS-III assessment. John Wiley and Sons, New Jersey (1999).
- 43) Skinner BF : Intellectual self-management in old age. *American Psychologist*, 38 (3) : 239-244 (1983).
- 44) Butters MA, Whyte EM, Nebes RD, et al. : The nature and determinants of neuropsychological functioning in late-life depression. *Archives of General Psychiatry*, 61 (6) : 587-595 (2004).
- 45) Bassuk SS, Berkman LF, Wypij D : Depressive symptomatology and incident cognitive decline in an elderly community sample. *Archives of General Psychiatry*, 55 (12) : 1073-1081 (1998).
- 46) Salthouse T : What and when of cognitive aging. *Current Directions in Psychological Science*, 13 (4) : 140-144 (2004).
- 47) Cattell RB, Horn JL : A check on the theory of fluid and crystallized intelligence with description of new subtest designs. *Journal of Educational Measurement*, 15 : 139-164 (1978).
- 48) 中里克治: 知能の生涯発達. (一番ヶ瀬康子監修, 下仲順子, 中里克治編) リーディングス介護福祉学; 高齢者心理学, 81-90, 建帛社, 東京(2004).
- 49) Ferrer E, Salthouse TA, Stewart WF, et al. : Modeling age and retest processes in longitudinal studies of cognitive abilities. *Psychology and Aging*, 19 : 243-259 (2004).
- 50) 内閣府: 平成22年版高齢社会白書. 佐伯印刷, 東京 (2010).
- 51) Finkel SE : Causal analysis with panel data. Sage Publications, California (1995).

Do depressive symptoms cause intellectual decline among elderly?

An 8-year longitudinal study

Yukiko Nishita¹⁾, Chikako Tange¹⁾, Makiko Tomida^{1,2)},
Fujiko Ando^{1,3)}, Hiroshi Shimokata¹⁾

1) Department for Development of Preventive Medicine, National Center for Geriatrics and Gerontology

2) Graduate School of Education and Human Development, Nagoya University

3) Faculty of Health and Medical Sciences, Aichi Shukutoku University

This study examined the relationship between depressive symptoms and subsequent intellectual decline in Japanese elderly. Subjects (age=65-79 : n=805) comprised the first wave participants of the National Institute for Longevity Sciences-Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA), and were tested 5 times and followed for about 8 years. Depressive symptoms at baseline were assessed using the Center for Epidemiologic Studies Depression scale (CES-D), and intellectual changes for 8 years were assessed with the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised Short Forms (WAIS-R-SF), including its Information test, Similarities test, Picture Completion test and Digit Symbol test. General linear mixed model analyses revealed that depressive symptoms at the time of the baseline measurement had affected 8 year changes of 'Information', 'Similarities' and 'Digit Symbol' test scores. In contrast, depressive symptoms were not associated with subsequent decline in 'Picture Completion' test scores. These results suggest that depressive symptoms among elderly may cause decline in levels of general factual knowledge, logical abstract thinking and speed of information processing.

Key words : depressive symptoms, intelligence, longitudinal study, general linear mixed model

認知症の実態と予防の重要性

下方 浩史 安藤 富士子



日本未病システム学会

第18回日本未病システム学会学術総会

●シンポジウム4「認知症予防の最前線—現在そして将来、どこまでできるか—」

認知症の実態と予防の重要性

下方 浩史¹⁾
安藤 富士子²⁾

1. はじめに

認知症にはまだ根本的な治療はなく、病状は長期にわたって慢性に進行して重症に至ることが多い。進行すると徘徊や暴力などの問題行動もみられ、末期には寝たきりとなり、誤嚥性肺炎や褥創などの合併症も生じて、経済的、社会的な負担がきわめて多い。認知症の出現頻度は高齢になるほど高くなるので、わが国の社会の高齢化に伴って今後急速に患者数が増大し、介護や医療への費用負担が急増することが予想される¹⁻⁵⁾。このため、認知症罹患の実態を把握し、認知症の予防を目指すことはわが国にとっての緊急の課題となっている。

2. 認知症の有病率

認知症の有病率や罹患率についての疫学統計が、今後の医療費予測や高齢者の介護・福祉のあり方、医療政策に関して、重要な意味を持つと思われる。しかし、今まで認知症の疫学調査は十分には行われてこなかった。それは認知症という疾患の持つ特殊性により、調査に多くの困難を伴うためである¹⁻⁴⁾。

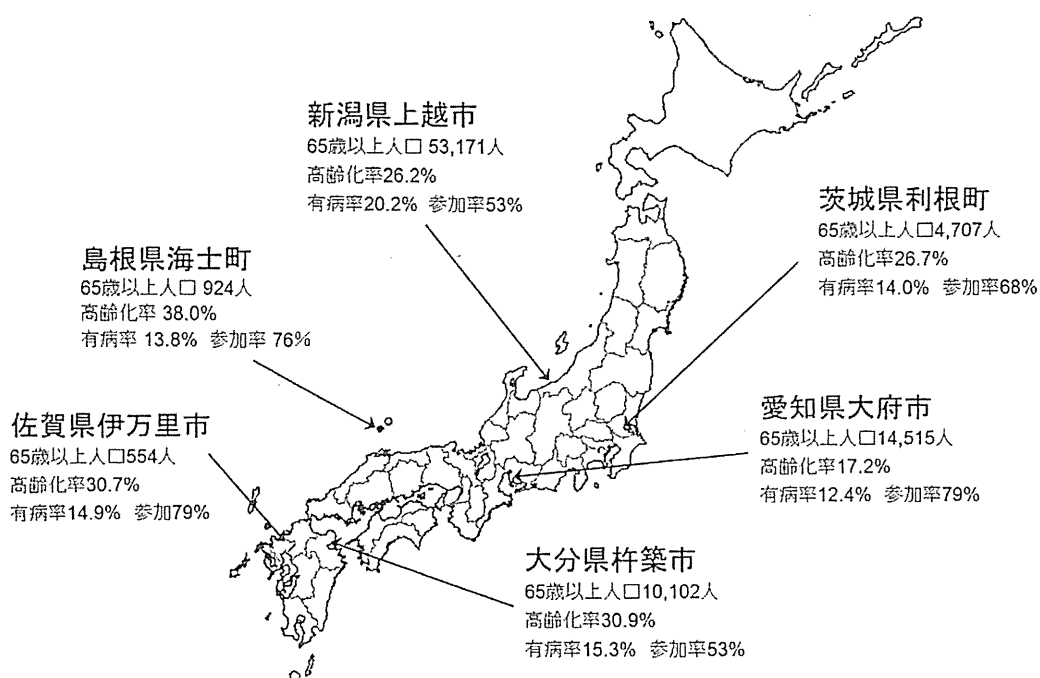
認知症の有病率は比較的低いので正確な統計データを得るためには対象人数を多くしなければならない。65歳以上の高齢者は日本全体では現在約3,000万人であり、推定有病率の1%の違いが患者数推計では30万人の差となる。例えば、有病率15%を14~16%の信頼区間で得るためには4,898名の対象者が必要である。また、アルツハイマー病、血管性認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭葉脳変性などの病型別有病率についての検討を

加えるためには、さらに多くの対象者が必要である。

認知症の診断を行うためには専門的知識が必要であり、場合によってはMRIやPETなどの検査や剖検が診断のためには必要となる。認知症患者やその家族は調査に対して消極的なことが多い。認知症は高齢者に多いため、身体機能の低下を認める者が少なくなく、訪問による検査などが必要で、実際の調査が思うようにいかないことも多い。また、認知症の有病率を調べる場合、調査地域の高齢者の年代分布によって有病率が異なる可能性がある。地域在住者を調査しても、問題行動のある認知症患者は施設に入所しているために、有病率が低く出てしまうことも考えられる。

認知症の有病率については1970年代から全国のさまざまな地域において疫学調査が行われてきたが、調査は県や市町村の地域ごとに行われており、最近まで全国規模での調査は行われていなかった。日本初の全国調査は、厚生労働省認知症対策総合事業「認知症の実態把握に向けた総合的研究」として実施された⁶⁾。まず2009年から2010年にかけて全国7ヵ所で65歳以上の住民を対象として行われた(図1)。訪問調査員による1次調査と専門医による2次調査を基本として、さらに頭部MRIによる脳萎縮や血管性病変の評価なども行い、精度の高い診断を目指した。全国での調査結果から2008年の日本の人口を基準にして推定された有病率は12.4~20.2%(平均14.4%)であった。2008年度の65歳以上の全国人口2,822万人から、認知症患者数は406万人と推定された。しかし、施設入所者などを加えればこれよりも患者数はさらに多い可能性がある。従来の方法での患者数推計では208万人とされていたが、患者数は少な

1) (独)国立長寿医療研究センター予防開発部 2) 愛知淑徳大学健康医療科学部スポーツ・健康医科学科



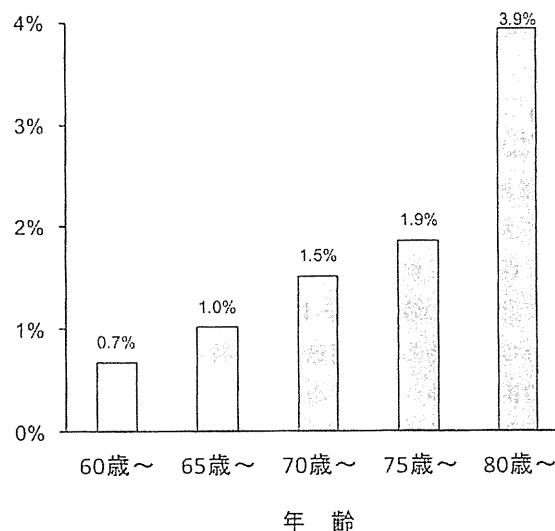
■図1 認知症有病率全国調査結果 (2008年度日本全国の人口構成に基づく)

くともその約2倍存在することになる。

3. 認知症の発症率

発症率を推定するためには、同一対象集団について複数年にわたっての繰り返しの調査が必要であり、有病率の推定よりも難しく、わが国の疫学調査の結果では認知症の発症率の推定はほとんど行われていない。われわれは、無作為抽出された地域住民を長期にわたって追跡した「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 (NILS-LSA)」⁷⁾のデータを用いて8年間の縦断的な検討から認知症の発症率の推定を行った(図2)。その結果では、60歳以上の地域住民の1.5%が毎年認知症となっていた。年齢が高くなるほど発症率は上昇し、80歳以上では毎年3.9%が認知症となっていたという結果であった。

年間発症率

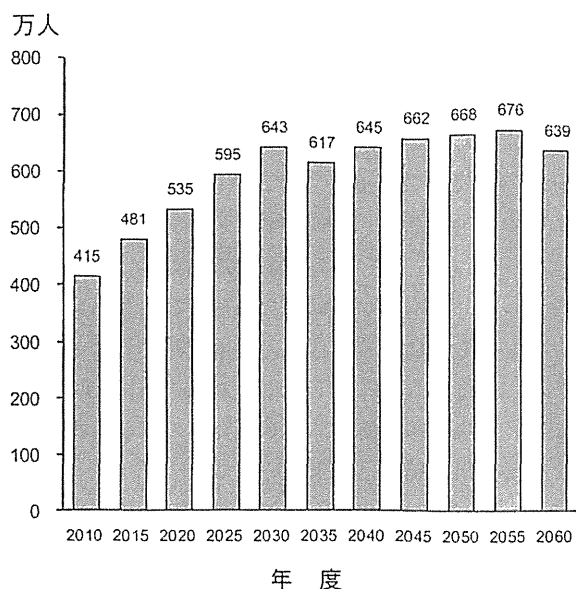


■図2 認知症の年間発症率 (「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA)」の8年間の縦断的観察から)

4. 将来推計

人口の高齢化に伴う認知症患者数の将来推計を行った。性別・年齢別の認知症有病率は今回の全国調

査の結果を用い、人口推計は国立社会保障・人口問題研究所の平成24年度1月推計を用いた。2010年度の65歳以上の認知症推定患者数は全体として415万人で、



■図3 認知症患者数の将来推計（人口推計は国立社会保障・人口問題研究所の平成24年度1月推計を用いた）

有病率は約14.1パーセントであると推定される。今後、高齢者人口、特に後期高齢者の人口が急増し、患者数は2020年度に535万人、2030年度には643万人と、これからの20年間にアルツハイマー病の患者数は1.5倍に大きく増加すると予測される（図3）。

5. 認知症の経過と予後に関する統計

認知症は長期にわたって慢性に進行していくことが多い。このことが社会に大きな負担となる要因のひとつである。わが国の在宅認知症患者の5年後生命予測調査では、66%～86%の生存率が報告されており³⁾、認知症の発症から死亡までの全経過は現在のところ7年から10年程度だと思われる。米国での認知症患者の大規模な追跡調査では、発症からの生存年数は10.5年、診断からの生存年数は5.7年であった⁸⁾。他の研究でも認知症患者の診断後の生存年数は5年から9年であった^{9,12)}。米国の国立老化研究所（NIA）からの報告では、生存期間は年齢によっても大きく異なり、75歳までに診断されたアルツハイマー病患者の生存年数は診断後7年から10年であったが、85歳以降に診断された場合は3年未満の生存期間であった¹³⁾。しかし今後、介護技術、医療の進歩により死亡までの期間は長くなっていくと思

われる。

6. 認知症予防とその重要性

世界有数の長寿の国であるわが国は急速に高齢化が進み、それとともに認知症患者の数も増大していく。今後15年間で認知症にかかわる介護費用は大きく増加し、年間10兆円に達するとも予想される。高齢化が進む一方で、少子化も進み、介護にかかわることのできる労働人口は激減する。このままでは認知症によって日本の社会が崩壊すると言っても過言ではない。認知症を予防していくことが、今後の日本にとっては極めて重要であろう。

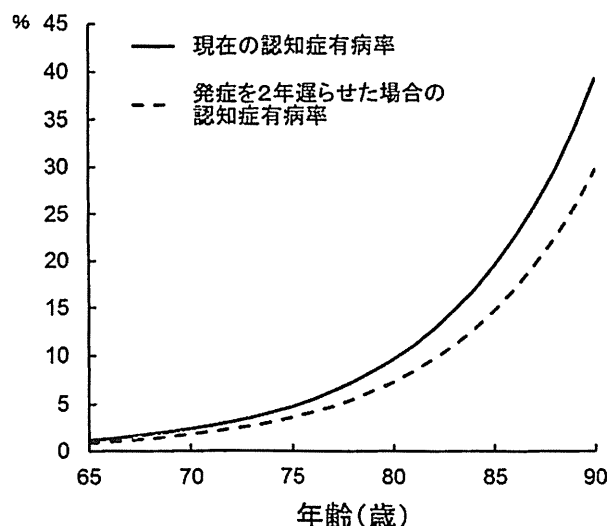
アルツハイマー病予防の切り札としてワクチンの開発が進められている。ワクチンはアルツハイマー病を引き起こすアミロイドβ蛋白の蓄積を予防するような作用を持つとされるが、脳炎などの重篤な副作用も報告されている¹⁴⁾。また中年以降ではすでにアミロイドβ蛋白は蓄積されてしまっており、ワクチンは30歳以前に使用しなければ効果はないという。たとえワクチンが開発されたとしても、50年後の認知症発症を予防するために、有効性が不明でしかも脳炎などの副作用のリスクがあるワクチンを若者が使用するかどうかは疑問である。

認知症は生活習慣病でもあり、生活習慣の改善である程度の予防が可能である。生活習慣は血管性認知症だけでなくアルツハイマー病の発症と関連している可能性がある。特に食事は毎日の生活の中で繰り返され、影響が大きい。認知症の予防にはビタミンE、ビタミンC、カロテノイドのような抗酸化ビタミンが有用であり、中でも抗酸化作用を持つビタミンEが期待される^{15,16)}。葉酸やビタミンDの認知症予防作用も明らかにされている^{17,18)}。多価不飽和脂肪酸、特にn-3系のドコサヘキサエン酸（DHA）、エイコサペンタエン酸（EPA）は認知症の予防に有用であり^{19,20)}、またアラキドン酸についても有用性の研究が進んでいる²¹⁾。食事のパターンとしては野菜や魚類をバランス良く摂ることが重要である。適度な飲酒、特にワインが認知症の予防に有用であり²²⁾、喫煙は多くの研究で認知症の危険因子となることが報告されている²³⁾。運動によって認知症やアルツハイマー病のリスクを下げることは多くの論文で報告されている²⁴⁾。運動が糖尿病、脂質異常症、高血圧症を

予防し、その結果、動脈硬化の進行を遅らせて認知症の発症リスクを下げると考えられるが、運動自体が脳神経のネットワーク機能を強化し、認知症の発症を防ぐという直接的な効果も推測されている。

認知症の素因としての遺伝子多型の研究も進み始めている。しかし危険因子間の相互作用、特に遺伝子と生活習慣との相互作用についてはほとんど研究が進んでいない。例えば食塩の摂取により血圧が高くなる遺伝子多型は、塩分感受性遺伝子多型として知られている。特定の遺伝子多型を持つ人は塩分を多く摂ると高血圧症になりやすく、それが認知症のリスクとなる。このような遺伝子多型とライフスタイル、環境因子との相互作用は数多い。認知症に関連する遺伝子多型は直接に認知症を引き起こすわけではなく、むしろライフスタイルや環境因子の影響を修飾することで認知症の発症に関与するものと考えられる。特定の遺伝子多型の認知症発症寄与率は集団全体の生活習慣などによって異なると考えられ、このために集団が異なれば結果も異なることになり、遺伝子多型の影響について一定の結果が得られにくい。こうした、危険因子相互の作用について明らかにしていくには、大規模な一般住民で追跡を行い、生活習慣や認知機能の変化を継続的に観察する縦断的研究が必要である²⁵⁾。

医薬品の開発などで認知症の発症を完全に予防でき



■図4 年齢別にみた認知症の有病率と認知症の発症を2年遅らせた場合の有病率
期待患者減少数は33万人、医療費削減効果は2,000億円、介護費用削減効果は7,700億円と推定される。

なくても、仮に2年間だけでも遅らせるようなことが出来れば、各年齢の認知症の有病率は、2歳若い年齢に相当する有病率になると期待できる(図4)。65歳以上の全人口に対して、実際の年齢よりも2歳若い年齢の有病率を使って患者数を計算すると期待患者減少数は33万人、医療費削減効果は2,000億円、介護費用削減効果は7,700億円となる。さらに、家族が介護のために職につけなかったり、本人が病気のため社会参加が出来なかったりした損失も加えると合計の費用削減効果は、年間約2兆円にも達する。こうした経済的な効果を考えると、認知症性疾患の基礎研究、臨床研究へのわが国における研究費の支出は驚くほど少ない。

7. 最後に

世界でも類をみない速度で高齢化が進んでいるわが国にとって、認知症患者の増加は大きな社会問題である。今後15年間で認知症にかかわる介護費用は倍増し、年間10兆円に達するとも予想される⁵⁾。高齢化が進む一方で、少子化も進み、介護にかかわることのできる労働人口は激減する。このままでは認知症によって日本の社会が崩壊すると言っても過言ではないかも知れない。一方で、認知症の発症を2年遅らせることができれば、それだけで年間2兆円もの費用が削減できる可能性がある。

日本人で比較的多いと言われる血管性認知症は、喫煙や高脂血症、高血圧、糖尿病などが要因となっており、禁煙や減塩、身体活動、食生活の改善などである程度予防することが可能である。最近ではアルツハイマー病も生活習慣病であると言われ始めており、生活習慣の改善である程度の予防が可能であろう。認知症の素因としての遺伝子多型の研究も進み始めている。こうした研究の推進により高齢者の知的機能を守り、高齢者の社会参画を可能にしていくことが是非とも必要であろう。

*引用文献

- 1) 下方浩史：我が国におけるアルツハイマー病の疫学研究。アルツハイマー病-基礎研究から予防・治療の新しいパラダイム-。日本臨床 66 (suppl 1) : 23-27, 2008.
- 2) 藤澤道子, 安藤富士子, 下方浩史：わが国における痴呆性疾患の疫学。クリニカ 29 (3) : 172-176, 2002.
- 3) 下方浩史：痴呆症学-本邦の疫学統計。日本臨床 63 (増刊4) :

- 121-126, 2004.
- 4) 下方浩史, 安藤富士子: 軽度~中程度認知症医療における問題点と課題 2. 疫学からみる日本の現状. *Progress in Medicine* 31 : 1833-1837, 2011.
 - 5) 下方浩史: 認知症による社会的負担. *最新医学* 61 : 2368-2373, 2006.
 - 6) 厚生労働科学研究認知症対策総合研究事業「認知症の実態把握に向けた総合的研究」平成21年度総括. 分担研究報告書. 2009.
 - 7) Shimokata, H., Ando, F. and Niino, N. : A new comprehensive study on aging - the National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NLS-LSA). *J. Epidemiol.* 10 : S1-S9, 2000.
 - 8) Waring, S. C., Doody, R. S., Pavlik, V. N. et al. : Survival among patients with dementia from a large multi-ethnic population. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 19 (4) : 178-183, 2005.
 - 9) Beard, C. M., Kokmen, E., O'Brien, P. C. et al. : Are patients with Alzheimer's disease surviving longer in recent years? *Neurology* 44 (10) : 1869-1871, 1994.
 - 10) Barclay, L. L., Zemcov, A., Blass, J. P. et al. : Survival in Alzheimer's disease and vascular dementias. *Neurology* 35 (6) : 834-840, 1985.
 - 11) Molsa, P. K., Marttila, R. J. and Rinne, U. K. : Long-term survival and predictors of mortality in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Acta Neurol Scand* 91 (3) : 159-164, 1995.
 - 12) Brookmeyer, R., Corrada, M. M., Curriero, F. C. et al. : Survival following a diagnosis of Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 59 (11) : 1764-1767, 2002.
 - 13) Larson, E. B., Shadlen, M. F., Wang, L. et al. : Survival after initial diagnosis of Alzheimer disease. *Ann. Intern. Med.* 140 (7) : 501-509, 2004.
 - 14) Orgogozo, J. M., Gilman, S., Dartigues, J. F. et al. : Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta42 immunization. *Neurology* 61 (1) : 46-54, 2003.
 - 15) Engelhart, M. J., Geerlings, M. L., Ruitenberg, A. et al. : Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *JAMA* 287 : 3223-3229, 2002.
 - 16) Morris, M. C., Evans, D. A., Bienias, J. L. et al. : Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study. *JAMA* 287 : 3230-3237, 2002.
 - 17) Luchsinger, J. A., Tang, M. X., Miller, J. et al. : Higher folate intake is related to lower risk of Alzheimer's disease in the elderly. *J. Nutr. Health Aging* 12 : 648-650, 2008.
 - 18) Buell, J. S., Dawson-Hughes, B., Scott, T. M. et al. : 25-Hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services. *Neurology* 74 : 18-26, 2010.
 - 19) Morris, M. C., Evans, D. A., Bienias, J. L. et al. : Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 60 : 940-946, 2003.
 - 20) Kalmijn, S., Launer, L. J., Ott, A. et al. : Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study. *Ann. Neurol.* 42 : 776-782, 1997.
 - 21) Kotani, S., Sakaguchi, E., Warashina, S. et al. : Dietary supplementation of arachidonic and docosahexaenoic acids improves cognitive dysfunction. *Neurosci. Res.* 56 : 159-164, 2006.
 - 22) Larrieu, S., Letenneur, L., Helmer, C. et al. : Nutritional factors and risk of incident dementia in the PAQUID longitudinal cohort. *J. Nutr. Health Aging* 8 : 150-154, 2004.
 - 23) Almeida, O. P., Hulse, G. K., Lawrence, D. 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 : 15-28, 2002.
 - 24) Colcombe, S. and Kramer, A. F. : Fitness effects on the cognitive function of older adults : a meta-analytic study. *Psychol. Sci.* 14 : 125-130, 2003.
 - 25) 下方浩史, 藤澤道子, 安藤富士子: 老化・老年病の分子疫学. *Molecular Medicine* 39 : 576-581, 2002.

Review Article

Aging-related GenesHiroshi Shimokata¹⁾, Fujiko Ando^{1,2)}

1) Department for Development of Preventive Medicine, National Center for Geriatrics and Gerontology

2) Department of Sports and Health Sciences, Faculty of Health and Medical Sciences, Aichi Shukutoku University

Abstract

Genetic factors affect an individual's maximum possible lifespan. In humans, the average lifespan is about 40 years shorter than the maximum lifespan. Any gene that influences the development of a disease is called a disease-susceptibility gene. The impacts of disease-susceptibility genes on aging and average lifespan would be much stronger than the impacts of aging genes on maximum lifespan. Multiple genes are associated with the aging process and age-related diseases, and gene-to-gene interactions are important, as are gene-environment interactions; the interactive effects of lifestyle are especially important. A broad-scale, long-term longitudinal study that includes detailed examinations of medicine, nutrition, physical activity, and psychology in a community-dwelling population is necessary for comprehensive genetic epidemiological study of aging and age-related diseases. Risk of disease to individuals can be more effectively assessed with data on genetic, lifestyle, and environmental factors. The most appropriate health education, lifestyle modifications, and health examination protocols could be then implemented in an individualized manner to prevent diseases and aging processes based on these personalized risk assessments.

KEY WORDS: aging, gene, epidemiology, longitudinal study, lifespan**Aging and genes**

Japan is the world leading country with long living people. Nevertheless, until recently, few Japanese people lived more than 100 years. However, the number of centenarians has recently begun to increase rapidly; in 2012, there were 51,376 men and women aged 100 years or older in Japan. It is no longer inconceivable for a regular person to live for 100 years or more.

The lifespan of individual organisms varies based on species. The maximum lifespan for humans is currently 120 years, at most. The maximum lifespan in each species is determined by genes. Do longevity genes that increase maximum life-span exist? If such longevity genes exist, what is the function of these genes in the human body? Perpetual youth and longevity is a dream of people worldwide, and extensive research is currently being performed to clarify the mechanism of aging using new molecular and genetic methodologies¹⁾ to identify for longevity genes.

Search for an aging gene

Progeria (Hutchinson–Gilford progeria syndrome) is a rare genetic disease with symptoms that resemble the acceleration of the regular aging process²⁾. The first symptoms manifest in neonates and infants. In one year, a patient with progeria undergoes physical aging equivalent to that requiring over 10 years in an unaffected person. The average lifespan of patients with progeria is about 13 years. The incidence of progeria is very low, at only 1 person in every 4 to 8 million live births. The typical symptoms of progeria are growth insufficiency, a localized scleroderma-like skin condition, wrinkled skin, loss of eyesight, hair loss, atherosclerosis, cardiovascular disease, and renal failure. However, cognitive development and function are usually normal. A point mutation in position 1824 of the lamin A (LMNA) gene has been identified as the cause of progeria³⁾.

Werner syndrome, also called adult progeria or progenoid syndrome, is another very rare genetic disease characterized by the appearance of premature aging. Symptoms of Werner syndrome are short stature, low body weight, absence of a teenage growth spurt, graying of hair, bilateral cataracts, hoarseness of the voice, and thickening of the skin. These symptoms appear after the age of 10. Patients with Werner syndrome generally die of atherosclerotic disease or cancer sometime between the ages of 40 and 60. In humans, Werner syndrome is an autosomal recessive disorder caused by a point mutation in the WRN gene on chromosome 8⁴⁾. About 1,200 cases have been reported, and 80% of these patients are Japanese.

The incidence of Werner syndrome is 3 per 100,000 live births in Japan.

The LMNA and WRN genes, which are responsible for progeria and Werner syndrome respectively, cause pathological aging processes, but do not regulate normal aging processes. The frequency of genotypes unrelated to lifespan did not differ between younger people and older people in a cross-sectional study⁵⁾ (Fig. 1-A). However, the frequency of certain genotypes changes with aging. A genotype with a high frequency among older people could represent a “longevity genes” that serves to

prolong lifespan or to protect against age-related diseases (Fig. 1-B). In contrast, a genotype with a lower than average frequency among older people could represent an “aging gene” or a “gene resulting in shorter life expectancy” (Fig. 1-C).

Table 1 shows a list of genes associated with longevity based on the findings of a cross-sectional study of age difference in genotype frequency⁵⁾. Most of these genes are related to a molecular pathway involved in nutrient metabolism, especially lipid or glucose metabolism, or in endocrine regulation.

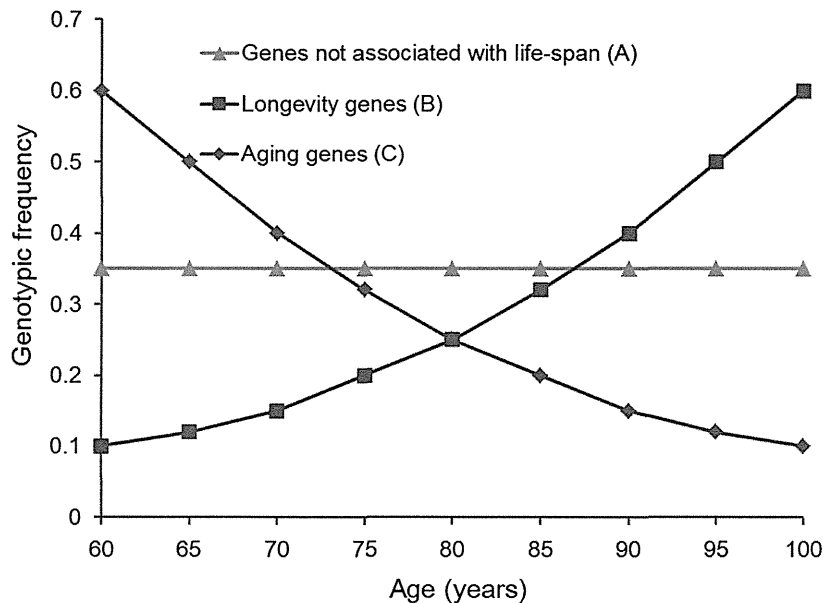


Fig. 1. Genotypic frequency by age in genes not associated with lifespan (A), longevity genes (B), and aging genes (C) (Modified from Barzilai *et al.*, 2010⁵⁾).

Table 1 Genes associated with longevity

Gene	Longevity	Relevant biological action	Chromosomal loci
Klotho (KL gene)	+	Insulin sensitivity, modulation of IGF-I and vitamin D	13q12
Silent mating type information regulation 2 homolog 1 (SIRT1)	+	Regulates epigenetic gene silencing and suppresses recombination of rDNA, associated with insulin action/sensitivity	10q21.3
Catalase (CAT)	+	Antioxidant that protects cells from hydrogen peroxide	11p13
Mammalian target of rapamycin (mTOR)	-	Modulates insulin, IGF, and mitogen function	1P36
IGF-I/insulin (FOXO)	-	Transcription factors that take part in cell growth and differentiation	12q23-23
GH	-	Stimulates growth, production of IGF-I	17 q22-q24
TSH β	+	Production of TSH	1p13
Thyrotropin receptor (TSHR)	+	Production of T4 and T3	14q31
CETP	+	Facilitates the transport of cholesteryl esters and triglycerides between the lipoproteins	16q21
APOC-3	+	Inhibits lipoprotein lipase and hepatic lipase	11q23.1-q23.2
Adiponectin (AdipoQ)	+	Modulates glucose and fatty acid metabolism	3q27

Modified form Barzilai *et al.*, 2010⁵⁾