

inflammatory mediators in Japanese aged population. The 20th IFOS World Congress, Seoul, June 3, 2013.

19) Yuki A, Otsuka R, Kozakai R, Ando F, Shimokata H: Low free testosterone levels are associated with loss of appendicular muscle mass in Japanese community-dwelling women. The 18th annual Congress of the ECSS, Barcelona, June 29, 2013.

20) Kozakai R, Ando F, Kim HY, Lee SC, Yuki A, Shimokata H: Factors leading to regular exercise in community-living middle-aged and older people without regular exercise experience. The 18th annual Congress of the ECSS, Barcelona, June 29, 2013.

21) 堀川千賀、大塚礼、加藤友紀、西田裕紀子、丹下智香子、安藤富士子、下方浩史：血中必須脂肪酸と短期記憶に関する大規模地域住民での縦断的研究。第9回必須脂肪酸と健康研究会。大阪、2013年8月2日。

22) 安藤富士子、加藤友紀、今井具子、大塚礼、下方浩史：カロテノイド摂取が知能の加齢変化に及ぼす影響－地域在住中高年者を対象とした8年間の縦断研究－。第60回日本栄養改善学会学術総会、神戸、2013年9月14日。

23) 幸篤武、安藤富士子、小坂井留美、大塚礼、下方浩史：アンドロゲン受容体

遺伝子多型とテストステロンの相互作用が中高齢男性の筋量に与える影響。第68回日本体力医学会大会、東京、2013年9月21日

24) 小坂井留美、安藤富士子、金興烈、幸篤武、大塚礼、下方浩史：中高年期における握力の縦断変化の性差。第68回日本体力医学会大会、東京、2013年9月22日。

25) 今井具子、大塚礼、加藤友紀、安藤富士子、下方浩史：経時的に見た地域在住中高年者の栄養補助食品利用状況。第60回日本栄養改善学会学術総会、神戸、2013年9月14日。

26) 富田真紀子、西田裕紀子、丹下智香子、大塚礼、安藤富士子、下方浩史：中高年者のワーク・ファミリー・バランスと心理的 well-being の関連。日本心理学会第77回大会、札幌、2013年9月20日。

27) 西田裕紀子、丹下智香子、富田真紀子、大塚礼、安藤富士子、下方浩史：高齢者における知能と認知的余暇活動の相互関係。日本心理学会第77回大会、札幌、2013年9月20日。

28) 丹下智香子、西田裕紀子、富田真紀子、大塚礼、安藤富士子、下方浩史：成人中・後期における「死に対する態度」の縦断的検討。日本心理学会第77回大会、札幌、2013年9月19日。

<p>29) Shimokata H: A longitudinal study of frailty and aging in Japan. Symposium: Frailty in the older people: dynamic perspectives. The 9th Congress of the European Union Geriatric Medicine Society, Venice, Italy, October 4, 2013.</p>	<p>なし</p> <p>2. 実用新案登録 なし</p> <p>3. その他 なし</p>
--	--

30) 下方浩史: 高齢社会の現状と問題点. プレナリーセッション耳鼻咽喉科医と高齢社会. 第 27 回日本耳鼻咽喉科学会専門医講習会、名古屋、2013 年 11 月 16 日.

31) 大菅陽子、吉田正貴、下方浩史、大塚礼、安藤富士子: 地域在住の中高齢者における総身体活動量と 4 年後の夜間頻尿発生との関連についての検討. 第 63 回日本泌尿器科学会中部総会、名古屋、2013 年 11 月 29 日.

32) 加藤友紀、大塚礼、西田裕紀子、丹下智香子、今井具子、安藤富士子、下方浩史: 地域在住中高年者のプロリン摂取量が知能に及ぼす影響に関する縦断的研究. 第 20 回日本未病システム学会学術総会、東京、2013 年 11 月 10 日.

33) 下方浩史: 夢を語り、夢を目指して生きるー健康長寿の秘訣. 第 22 回トータルライフ医療学術集会、東京、2013 年 12 月 14 日.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

表 1. 認知機能低スコア (MMSE23 点以下) に対する性別・年齢調整後オッズ比 (うつ指標、社会的背景)

項目	オッズ比	95%信頼区間		p値	
		下限	上限	値	有意性
CES-D によるうつ傾向の判定 (cutoff score=15/16)	1.181	0.570	2.445	0.655	NS
CES-D 尺度 1: 身体的症状 (7 項目、得点可能範囲 0-21)	1.101	1.016	1.194	0.019	*
CES-D 尺度 2: うつ感情 (7 項目、得点可能範囲 0-21)	1.075	0.979	1.180	0.128	NS
CES-D 尺度 3: ポジティブ感情 (4 項目、得点可能範囲 0-12)	1.138	1.034	1.252	0.008	**
CES-D 尺度 4: 対人関係 (2 項目、得点可能範囲 0-6)	1.162	0.823	1.640	0.393	NS
健康度自己評価 (ふつう以上 0/悪い以下 1)	1.700	0.796	3.628	0.170	NS
年収 (450 万円未満 1/以上 0)	1.173	0.651	2.111	0.596	NS
教育歴 (12 年以下 1/13 年以上 0)	2.529	1.109	5.769	0.027	*
職業 (無職 1/有職 0)	1.514	0.777	2.949	0.223	NS
職種 (専門職・管理職 0/以外 1)	1.508	0.327	6.956	0.598	NS
婚姻状況 (配偶者なし 1/あり 0)	1.099	0.860	1.406	0.451	NS
家族数	1.122	0.751	1.676	0.574	NS
経済状況 (満足していない 1/それ以外 0)	1.237	0.646	2.370	0.521	NS

表 2. 認知機能低スコア (MMSE23 点以下) に対する性別・年齢調整後オッズ比 (生活満足度、自尊感情)

項目	オッズ比	95%信頼区間		p値	
LSI-K: Life Satisfaction Index-K 総得点 (9 項目、得点可能範囲 0-9)	0.939	0.828	1.065	0.325	NS
LSI-K 尺度 1: 人生全体についての満足感 (4 項目、得点可能範囲 0-4)	1.025	0.820	1.280	0.830	NS
LSI-K 尺度 2: 心理的安定 (3 項目、得点可能範囲 0-3)	0.875	0.658	1.164	0.360	NS
LSI-K 尺度 3: 老いについての評価 (2 項目、得点可能範囲 0-2)	0.670	0.464	0.970	0.034	*
PWB 尺度 1: 人格的成長(8 項目、得点可能範囲 8-48)	0.960	0.917	1.004	0.077	NS
PWB 尺度 2: 人生における目的(8 項目、得点可能範囲 8-48)	0.957	0.917	0.998	0.041	*
PWB 尺度 3: 自律性(8 項目、得点可能範囲 8-48)	0.954	0.901	1.009	0.102	NS
PWB 尺度 4: 自己受容(7 項目、得点可能範囲 7-42)	0.972	0.917	1.031	0.347	NS
PWB 尺度 5: 環境制御力(6 項目、得点可能範囲 6-36)	0.952	0.889	1.019	0.159	NS
PWB 尺度 6: 積極的な他者関係(6 項目、得点可能範囲 6-36)	0.954	0.893	1.020	0.165	NS

表 3. 認知機能低スコア (MMSE23 点以下) に対する性別・年齢調整後オッズ比 (家族、ライフイベント、ネットワーク)

項目	オッズ比	95%信頼区間		p値	
家族からの情緒的サポート (4 項目、得点可能範囲 4-16)	0.890	0.797	0.993	0.038	*
家族からの手段的サポート (4 項目、得点可能範囲 4-16)	0.923	0.821	1.039	0.185	NS
家族からのネガティブサポート (4 項目、得点可能範囲 4-16)	1.017	0.905	1.143	0.776	NS
家族以外の人々からの情緒的サポート (4 項目、得点可能範囲 4-16)	0.836	0.759	0.921	<0.001	***
家族以外の人々からの手段的サポート (4 項目、得点可能範囲 4-16)	0.882	0.795	0.978	0.017	*
家族以外の人々からのネガティブサポート (4 項目、得点可能範囲 4-16)	0.843	0.736	0.965	0.013	*
最近 2 年間に体験したライフイベントの数 (39 項目、得点可能範囲 0-39)	1.129	0.953	1.336	0.160	NS
最近 2 年間に体験した日常苛立ち事の数 (25 項目、得点可能範囲 0-25)	1.045	0.920	1.186	0.498	NS
ネットワーク第一円に含まれる人数	0.948	0.881	1.020	0.154	NS
ネットワーク第二円に含まれる人数	0.915	0.851	0.984	0.017	*
ネットワーク第三円に含まれる人数	0.952	0.887	1.022	0.173	NS

表 4. 認知機能低スコア（MMSE23 点以下）に対する性別・年齢調整後オッズ比（社会活動への参加）

項目	オッズ比	95%信頼区間		p値	
		下限	上限	値	有意性
健康・スポーツ（体操、歩こう会、ゲートボール等）	0.591	0.326	1.072	0.083	NS
趣味（俳句、詩吟、陶芸等）	0.359	0.160	0.808	0.013	*
地域行事（祭りなどの地域の催しものの世話等）	0.880	0.416	1.861	0.738	NS
生活環境改善（環境美化、緑化推進、まちづくり等）	1.674	0.759	3.693	0.202	NS
教育・文化（学習会、子供会の育成、郷土芸能の伝承等）	0.360	0.086	1.503	0.161	NS
生産・就業（生きがいのための園芸・飼育、シルバー人材センター等）	1.139	0.472	2.748	0.771	NS
安全管理（交通安全、防犯・防災等）	1.355	0.552	3.323	0.507	NS
高齢者の支援（家事援助、移送等）	1.935	0.664	5.638	0.226	NS
子育て支援（保育への手伝い等）	1.867	0.426	8.181	0.407	NS
その他	1.296	0.387	4.339	0.674	NS
参加したものはない	2.124	1.211	3.725	0.009	**

表 5. 認知機能低スコア（MMSE23 点以下）に対する性別・年齢調整後オッズ比（家族・親族内での役割）

項目	オッズ比	95%信頼区間		p値	
		下限	上限	値	有意性
家事を担っている	0.618	0.318	1.201	0.156	NS
小さな子どもの世話をしている	0.741	0.309	1.778	0.502	NS
病気や障害を持つ家族・親族の世話や介護をしている	0.663	0.258	1.699	0.392	NS
家族・親族の相談相手になっている	0.469	0.255	0.863	0.015	*
家計の支え手（かせぎ手）である	0.301	0.133	0.681	0.004	**
家族や親族関係の中の長（まとめ役）である	0.514	0.246	1.074	0.077	NS
特に役割はない	3.763	1.633	8.673	0.002	**

表 6. 認知機能低スコア（MMSE23 点以下）に対する性別・年齢調整後オッズ比（生きがい）

項目	オッズ比	95%信頼区間		p値	
		下限	上限	値	有意性
配偶者や家族とのつながり	0.613	0.338	1.111	0.107	NS
子どもや孫の成長	0.640	0.363	1.128	0.123	NS
友人とのつきあい	0.820	0.463	1.451	0.495	NS
仕事	1.225	0.605	2.481	0.572	NS
家事	0.347	0.144	0.838	0.019	*
社会奉仕活動（ボランティア・環境保護・防犯など）	1.051	0.463	2.387	0.905	NS
地域活動（自治会・地域の催しものの世話など）	0.270	0.064	1.129	0.073	NS
貯蓄・節約	1.632	0.711	3.742	0.248	NS
外出（旅行・レジャー）	0.824	0.467	1.454	0.504	NS
学習・研究	0.815	0.287	2.316	0.701	NS
信仰・精神修養	1.493	0.646	3.452	0.349	NS
スポーツ	0.345	0.135	0.882	0.026	*
健康の維持増進	0.753	0.396	1.433	0.388	NS
趣味・娯楽	0.501	0.275	0.915	0.024	*
庭仕事（家庭菜園・園芸など）	1.138	0.652	1.985	0.649	NS
ペット	0.765	0.298	1.967	0.578	NS
その他	0.000	0.000	Inf	0.985	NS
特に生きがいとなるものはない	3.039	0.985	9.375	0.053	NS

表 7. 認知機能低スコア (MMSE23 点以下) に対する性別・年齢調整後オッズ比 (余暇活動)

項目	オッズ比	95%信頼区間		p値	
		下限	上限	値	有意性
新聞を読む	0.785	0.641	0.962	0.020	*
本を読む	0.766	0.648	0.905	0.002	**
物を書く (日記・楽しみのための執筆など)	0.858	0.749	0.983	0.027	*
クイズ・クロスワードパズル	0.651	0.514	0.825	<0.001	***
盤ゲーム・カードゲーム (将棋・トランプなど)	0.779	0.571	1.063	0.115	NS
集団での討論 (勉強会や集会など)	1.205	0.953	1.524	0.120	NS
楽器の演奏・合唱	0.802	0.575	1.118	0.193	NS
創作 (書道・絵画・写真・和裁など)	0.789	0.624	0.998	0.048	*
芸術鑑賞 (映画鑑賞・音楽鑑賞・観劇など)	0.696	0.515	0.940	0.018	*
パソコン (インターネット・メールなど)	0.744	0.602	0.919	0.006	**
個人競技 (テニス・ゴルフなど)	0.638	0.424	0.959	0.031	*
チーム競技 (野球・バレーボールなど)	0.459	0.119	1.766	0.258	NS
エクササイズ (体操・ヨガ・エアロビクス・太極拳など)	0.792	0.640	0.979	0.031	*
水泳	0.858	0.533	1.381	0.528	NS
ウォーキング	0.844	0.733	0.973	0.019	*
ジョギング	0.887	0.575	1.367	0.586	NS
ハイキング・登山	0.418	0.173	1.011	0.053	NS
釣り	1.474	0.989	2.195	0.057	NS
庭仕事 (家庭用の野菜作り・盆栽など)	1.004	0.858	1.175	0.956	NS

表 7 (つづき) . 認知機能低スコア (MMSE23 点以下) に対する性別・年齢調整後オッズ比 (余暇活動)

項目	オッズ比	95%信頼区間		p値	
		下限	上限	値	有意性
旅行 (日帰り・泊りがけを含む)	0.743	0.460	1.198	0.223	NS
知的な学習活動 (知識や教養の習得・向上を目的とするもの)	0.831	0.658	1.050	0.121	NS
身体的な学習活動 (健康の維持、運動技能の習得・向上を目的とするもの)	0.796	0.636	0.996	0.046	*
ボランティア活動	0.899	0.677	1.193	0.461	NS

分担研究報告書

地域在住中高年者における認知機能障害に関する記述的統計と認知機能障害と医学的・
身体的所見との関連の横断的検討

分担研究者 安藤 富士子

愛知淑徳大学健康医療科学部 教授

研究協力者 西田 裕紀子、丹下 智香子

独立行政法人 国立長寿医療研究センター NILS-LSA 活用研究室 研究員

研究要旨 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)参加者を対象として、認知機能障害に関する記述的統計解析と認知機能障害と医学・身体学的所見の関連についての網羅的横断解析をおこなった。

NILS-LSA 第7次調査の60-89歳の1,249人(平均年齢71.3±7.5歳)の対象者の中で、MMSE(Mini-Mental State Examination)得点28点以上(正常者と定義)は63.4%、24-27点(MCI;軽度認知機能障害と定義)は32.3%、23点以下(認知症と定義)は4.2%で、点数分布は天井効果を有する左に裾の長い分布を示した。男女ともに高齢になるほどMMSE得点分布は左方に移動したが、その傾向は特に男性で顕著であった。MMSE得点が低い者では物品名再生や計算の正答率が顕著に低く、MMSE得点が23点の者では物品名はほぼ100%再生することができず、計算の正答率もわずか10%となった。

NILS-LSA 第2～7次調査データを用いた線形混合モデルによる縦断解析ではMMSE得点は年齢の1乗項、および2乗項と関連して加齢と共に減少し、60歳での接線の傾きは有意ではなかったが、65歳以降は有意となり、65歳では10年で約0.4点、70、75、80、85歳ではそれぞれ10年で約0.8、1.3、1.7、2.1点MMSEが減少すると推定された。

医学的・身体的所見では脳血管障害の既往や頭部MRIの脳血管障害所見、ADLや身体活動度の低下、ニトロ製剤などの血管拡張薬や下剤の使用、視覚障害や視覚障害による社会参加への影響、難聴の存在が認知症と関連していたが、BMIや体脂肪率、高血圧症・糖尿病・高脂血症などの生活習慣病と認知症の間には横断解析では有意な関連は認められなかった。

A. 研究目的

超高齢社会を迎えてもなお寿命が伸び続ける我が国では、生活習慣病としての糖尿病、高血圧症、脂質異常症の予防について一定の政策が示された現在、認知症の予防・早期発見が政府のみならず国民の広く求めるところとなつてきている。また成熟社会の到来と共に、金銭的・物理的な充足よりも精神的・心理的な幸福を求める人も増えつつあり、精神的に高い発達を遂げたまま、叡智とともに老いていきたいというのは遍く高齢者の希求するところである。

このような社会情勢のなか、本研究班は認知症および認知機能障害の発症因子・抑制因子を明らかにしていく基幹コホート研究、その結果との比較検討を行う検証コホート研究及び予防的介入研究という3つの研究を通して、中高年期における認知症予防、認知機能の維持のための新たなストラテジーの開発することを目的として本年度発足した。

そこで本研究班の基幹コホート研究の一端として本年度は、このコホートで認知症・認知機能障害の指標の一つとして用いられるMMSE (Mini-Mental State Examination)¹⁾日本語版²⁾の性・年代別分布や下位項目と認知機能障害や加齢との関係、さらにはMMSE得点の加齢変化の様相など、記述的統計解析データを示すと共に、医学的要因・身体的要因と認知機能障害との関連について横断解析により網羅的に検討し、認知症・認知機能障害関連候補要因を抽出した。

B. 研究方法

1. 対象

1) 認知機能の加齢変化(横断的検討)

「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)」³⁾の第7次調査(2010-2012)に参加した、60~89歳の、MMSE(Mini-Mental State Examination)を完遂した男女1,249人(71.3±7.5歳、男性640人、女性609人)を対象とした。

2) 認知機能の加齢変化(縦断的検討)

第2次調査参加者を対象とした縦断解析にはNILS-LSA第2次調査(2000-2002)に参加した60~82歳の男女1,133人(69.5±5.8歳、男性575人、女性558人)の第2~7次調査データ4,511件を用いた。

第2~第7次調査の参加者全体を対象とした、プールデータによる縦断解析には60歳以上男女2,199人(初回調査時67.7±6.6歳、男性1,092人、女性1,107人)の第2~7次調査データ7,293件を用いた。

3) 認知機能と医学・身体的所見との関連に関する横断的検討

NILS-LS第7次調査(2010-2012)に参加し、MMSEを完遂した、60歳以上男女1,251人(71.3±7.5歳、男性640人、女性611人)を対象とした。

なおNILS-LSAの対象者は愛知県大府市および知多郡東浦町在住地域住民から性・年齢を層化した無作為抽出で選ばれた、初回調査参加時40歳~79歳の男女である。調査は約2年ごとにほぼ同一対象者に繰り返し行われ、対象者の死亡、転居、入院・入所、調査継続困難等によるドロップアウトに対しては、同性・同年代の無作為抽出者を

補充し、また、コホートの中年群の空洞化を防ぐために毎年 40 歳の無作為抽出男女を一定数補充するダイナミック・コホート方式を採用し、毎回のコホート人数を 2,300 人前後のほぼ一定数に保ってきた。

2. 測定項目

認知機能障害の評価は認知症の簡便なスクリーニング検査として世界的に用いられている MMSE 検査(得点可能範囲 0-30)の日本語版を用いた。MMSE はスクリーニング検査であり、これのみでの認知症の判定は困難であるが、本研究では MMSE 点 23 以下を認知症⁴⁾、24-27 点を MCI(軽度認知機能障害、Mild Cognitive Impairment)⁵⁾、28 点以上を正常とした。

認知症関連候補要因としては第 7 次調査時の以下のデータを用いた(データの詳細については NILS-LSA ホームページ <http://www.ncgg.go.jp/department/ep/nilslsa.html> を参照のこと)。

- (1) 病歴(生活習慣病などの既往歴や過去 2 年の入院歴の有無)
- (2) 服薬状況(過去 2 週間に定期的に服用した処方薬)
- (3) 健康障害(自覚的健康度、視力障害、難聴、尿失禁等)
- (4) ADL(Katz Index、老研式活動能力指標など)
- (5) 飲酒・喫煙・身体活動等の生活習慣
- (6) 肥満・痩せなどの体格
- (7) MRI による脳所見
- (8) 眼底動脈の硬化性変化
- (9) 血圧、心電図での虚血性変化
- (10) 血液検査所見

3. 解析方法

対象者の性・年代別 MMSE 得点分布や認知症、MCI 有病率(潜在性有病率)を示し、男女の分布の違いについては χ^2 乗検定や Cochran-Mantel-Haentzel (CMH) 検定で検討した。また MMSE 得点の加齢変化の縦断解析には線形混合モデルを用いた。

認知機能と医学・身体的所見との関連に関する横断的検討には性、年齢を調整した多重ロジスティックモデルを用い、説明変数としては医学的・身体的調査検査所見の中で連続変数については、1 標準偏差を 1 単位として、またカテゴリー変数については水準間の人数バランスを考慮しながら、Odds 比が最も大きくなるように再カテゴリー化を試みた。

統計解析には SAS9.3 を用い、 $p < 0.05$ を統計的有意とした。

(倫理面への配慮)

本研究は、「疫学研究における倫理指針」を遵守し、国立長寿医療研究センターにおける倫理委員会での研究実施の承認を受けた上で実施し、対象者全員から各調査参加時にインフォームドコンセントを得ている。

C. 研究結果

1. 認知機能の加齢変化(横断的検討)

対象者の性・年代別分布表 1 に、対象者全体および性別の MMSE 得点分布と正常、MCI、認知症の割合を図 1、2 に示した。平均年齢 71.3 ± 7.5 歳のこの集団で、認知機能正常者は 63.4%、MCI は 32.3%、認知症は 4.2% で、MMSE の得点分布は天井効果のある、29 点を頂値とした左に裾の長い分布を示した(図 1)。認知症の有病率は男女で大きな差はなかった(男性 4.4%、女性

4.1%)が、MCIは男性36.3%に対して女性28.2%、正常は59.4%と67.37%と男女で分布の偏りが認められた(CMH、 $p=0.0055$)。

年代群別のMMSE得点の分布は高齢群ほど左方移動したが、その傾向は特に男性で顕著であった(図3)。MMSE得点の低い者では、物品名再生や計算の正答率が顕著に低く、MMSE得点が23点の者では物品名はほぼ100%想起することができず、計算の正答率もわずか10%であった(図4)。物品名再生や計算の正答率は加齢でも低下したが、85-90歳群でもそれぞれ27.6%、48.3%は正答であった(図5)。

2. 認知機能の加齢変化(縦断的検討)

第2次調査参加者を対象とした縦断解析の調査時期別の解析対象データ数を表2に示した。第2次調査参加者の第3次以降の調査への参加率は徐々に低下するものの、約10年後の第7次調査にも42%の人が参加していた。

目的変数を各調査時のMMSE得点、固定効果を第2次調査(ベースライン)時の年齢、ベースラインからの経過年数、性、年齢と経過年数の交互作用項とし、変量効果を個人の切片の経過年数に対する傾きとした線形混合モデルによる解析の結果を表3に示した。ベースライン時年齢、ベースラインからの経過年数の主効果およびこれらの交互作用が有意であった。このモデルに60歳、65歳、70歳、75歳、80歳、85歳を代入して、ベースラインと10年後のMMSE得点を求めた結果を図6に示した。60歳、65歳、70歳、75歳、80歳、85歳それぞれからの10年間でのMMSE得点低下は-0.22、-0.69、-1.15、-1.61、-2.07、-2.23点と推定された。なお年齢、経過年数それぞれの2乗項をモデル

に投入したが、統計的に有意とはならず、AICも増加した。

そこで第2~7次調査に一度でも参加し、MMSEを完遂した60歳以上の男女2,199人(初回調査時 67.7 ± 6.6 歳、男性1,092人、女性1,107人)の第2~7次調査のベデータ7,293件を用いてMMSE得点と年齢との関係の経時的変化について、年齢および年齢の2乗項を固定効果、性を調整変数とした線形混合モデルで検討した。対象データの調査別内訳を表4、線形混合モデルによる解析結果を表5、このモデルに60歳、65歳、70歳、75歳、80歳、85歳を代入して、ベースラインと10年後のMMSE得点を求めた結果を図7に示した。年齢の2乗項の係数も有意となり、この場合60歳、65歳、70歳、75歳、80歳、85歳それぞれからの10年間でのMMSE得点低下は-0.06、-0.38、-0.82、-1.26、-1.70、-2.14点と推定された。

3. 認知機能と医学・身体的所見との関連に関する横断的検討

対象者の性別年齢分布を表6に示した。60歳以上男女1,251人(71.3 ± 7.5 歳、男性640人、女性611人)の中で認知症(MMSE得点別得点23点以下)と分類されたのは53人(男性28人、女性25人)であった。対象者の特性を表7に、年代別にみた認知症(MMSE得点別得点23点以下)有病率を図8に示した。

主な解析結果を表8から表16に示した。病歴では脳血管障害(Odds比3.727、95%信頼区間1.830-7.587)、過去2年間の入院(2.16、1.131-4.119)が認知機能障害と有意な関連をしめしたが、高血圧症、糖尿病、脂質異常症、虚血性心疾患、がんはいずれ

も有意とはならなかった(表 8)。現在の服薬では降圧剤以外の血管拡張剤(ニトロ製剤など、3.304、1.552-7.035)、下剤(2.855、1.143- 5.647)、B1 以外のビタミン B 群(2.349、1.084-5.088)が認知機能障害に関連する一方、漢方の使用はむしろ認知機能障害に抑制的な結果を示した(0.203、0.049- 0.847)(表 9)。遠見視力は認知機能障害と有意な関連を示さなかったが、近見視力では 0.7 以上群と比較して 0.3 未満群では Odds 比が有意に高く(4.505、1.894-10.715)、また「視覚障害により社会生活への影響がある」と答えた者では Odds 比が有意に高かった(2.670、1.079-6.605)(表 10)。

一方聴覚に関しては「自分で聞こえが悪いと思う」、「人から聞こえが悪いと言われる」という答えと認知機能障害の関連は有意ではなく、WHO 基準の難聴(500、1000、2000、4000Hz の平均聴力 >25dB)も認知機能障害と有意には関連していなかった。しかし、このカットポイントを 30dB、40dB とすると難聴は認知機能障害と関連していた(2.482、1.288-4.781、2.326、1.209-4.473)。尿失禁と認知機能障害との関連は有意ではなかった(表 11)。

ADL や運動機能では非常に多くの項目が認知機能障害と関連していた(表 12)。外出時の要介助(3.339、1.034-10.789)、よくつまづく(2.444、1.300-4.596)、やや重い家事が困難(3.206、1.577-6.518)、横断歩道が渡りきれない(8.998、3.269-24.768)、2kg の買い物を運ぶのが困難(3.174、1.474-6.835)など、ロコモティブ症候群の個別項目の多くが有意となったが、ロコモティブ症候群の有無そのものは有意とはならなかつ

た。また、毎日は外出しない(2.349、1.314-4.199)、SF36 が 75 点未満(2.024、1.044-3.924)、Katz Index が 5 点以下(9.541、1.542-59.038)、老研式活動能力指標が 11 点以下(3.760、2.112-6.694)、介護認定あり(2.862、1.003-8.167)、総身体活動度(3 分位の T1/T2)(2.134、1.000-4.553)などが有意であった反面、1 日平均歩数や余暇身体活動度、過去 1 年間の転倒は有意とはならなかった。

飲酒、喫煙、肥満・やせ、体脂肪率での肥満は認知機能障害と有意な関連を示さなかった(表 13、14)。頭部 MRI では中等度以上の脳室拡大(2.267、1.078-4.764)、脳血管障害(2.192、1.112-4.321)、脳梗塞(2.201、1.117-4.338)、ラクーナ梗塞(2.055、1.055-4.005)、脳血栓(10.726、3.112-36.852)所見が認知機能障害との有意な関連を示した(表 15)。眼底所見(K-W)、血圧は有意な関連を示さなかった(表 14)。血液検査では赤血球 MCH(1sd 上昇あたり 1.189、1.005-1.406)、血小板数(0.917、0.866-0.972)とは有意な関連が認められたが、血清脂質、空腹時血糖、HbA1c、インスリン、アルブミン、クレアチニン、肝機能、甲状腺ホルモン、DHEA 等とは有意な関係は認められなかった(表 16)。

D. 考察

本研究班で 3 年にわたって、基幹コホートにおける認知症、認知機能障害の関連要因を検討するのに先立ち、同コホートで認知症・認知機能障害の指標の一つとして用いられる MMSE について性、年齢、時間経過との関わりについて、横断・縦断解析を用いて記述的データを明らかにした。

NILS-LSA 第7次調査の横断解析では我が国の従来からの報告よりも認知症頻度は低い値を示したが、これは縦断疫学コホートの対象者選択効果の可能性があり、今後の解析に注意を要する。加齢はMMSEの下位項目の正答率に影響を及ぼしていたが、認知機能障害による影響は加齢よりも大きいものと考えられた。縦断解析ではMMSE得点は年齢の2乗に比例して経時的に低下した。これは従来から「認知症の有病率は年齢と共に指数関数的に増大する」とされていることに合致する結果であった。

認知機能と医学・身体的所見との関連に関する検討結果は横断解析のため、認知機能障害に付随する要因と認知症に近接した原因(誘因)が混在した結果となった。メタボ関連疾患やメタボ関連血液所見など遠因となりうると想定された項目は有意な関連を示さず、ADLや社会性の低下、視力・聴力障害、脳血管障害の既往が認知機能障害保有の関連要因として示唆された。

次年度にはこれらの要因を統計的手法により取舍選択するとともに、縦断解析によって認知機能障害リスク候補要因を引き続き検討する。

E. 結論

地域からの性・年代層化無作為抽出による中高年コホートを用いて、MMSEの性、年齢、時間経過との関わりについて、横断・縦断解析を行い、MMSE得点の加齢変化が年齢の2次曲線で表せることを明らかにした。

また、医学的要因・身体所見と認知症(認知機能障害)との関係を横断的解析ではあるが、網羅的に行い、認知症関連候補要因を抽出した。

(参考文献)

- 1) Folstein MF, Folstein SE, McHuge PR: 'Mini-Mental State': A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*. 12:189-198, 1975.
- 2) 橋本竜作、森悦朗: Mini-Mental State Examination(MMSE). *日本臨床* (69) 増刊号 8. *認知症学(上)*. pp398-402, 日本臨床社、東京、2011.
- 3) Shimokata H, Ando F, Niino N: A new comprehensive study on aging the National Institute for Longevity Sciences, *Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA)*. *J Epidemiol*. 10: S1-9, 2000.
- 4) 西田裕紀子: MMSE. *高齢者検査基準値ガイド*. 下方浩史編、中央法規出版株式会社、東京、2011.
- 5) O'Bryant SE, Humphreys JD, Smith GE, Ivnik RJ, Graff-Radford NR, Petersen RC, Lucas JA: Detecting dementia with the mini-mental state examination in highly educated individuals. *Arch Neurol*. 65(7): 963-7, 2008.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yuki A, Otsuka R, Kozakai R, Kitamura I, Okura T, Ando F, Shimokata H: Relationship between Low Free Testosterone Levels and Loss of Muscle Mass. *Sci Rep*, 3: 1881, 2013.
- 2) Huang Y, Teranishi M, Uchida Y, Nishio

- N, Kato K, Otake H, Yoshida T, Sone M, Sugiura S, Ando F, Shimokata H, Nakashima T: Association Between Polymorphisms in Genes Encoding Methylenetetrahydrofolate Reductase and the Risk of Ménière's Disease. *J Neurogenet*, 27: 5-10, 2013.
- 3) Otsuka R, Kato Y, Imai T, Ando F, Shimokata H: Higher serum EPA or DHA, and lower ARA compositions with age independent of fatty acid intake in Japanese aged 40 to 79. *Lipids*, 48: 719-727, 2013.
- 4) Teranishi M, Uchida Y, Nishio N, Kato K, Otake H, Yoshida T, Suzuki H, Sone M, Sugiura S, Ando F, Shimokata H, Nakashima T: Polymorphisms in genes involved in the free-radical process in patients with sudden sensorineural hearing loss and Ménière's disease. *Free Radic Res*, 47: 498-506, 2013.
- 5) Osuga Y, Okamura K, Ando F, Shimokata H: Prevalence of lower urinary tract symptoms in middle-aged and elderly Japanese. *Geriatr Gerontol Int*, 13: 1010-1017, 2013.
- 6) Nishita Y, Tange C, Tomida M, Ando F, Shimokata H: Does High Educational Level Protect Against Intellectual Decline in Older Adults? : A 10-year Longitudinal Study. *Jpn Psychol Res*, 55: 378-389, 2013.
- 7) Uchida Y, Teranishi M, Nishio N, Sugiura S, Hiramatsu M, Suzuki H, Kato K, Otake H, Yoshida T, Tagaya M, Suzuki H, Sone M, Ando F, Shimokata H, Nakashima T: Endothelin-1 gene polymorphism in sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope*, 123: E59-E65, 2013.
- 8) Matsui Y, Takemura M, Harada A, Ando F, Shimokata H: Utility of "loco-check," self-checklist for "locomotive syndrome" as a tool for estimating the physical dysfunction of elderly people. *Health*, 5: 97-102, 2013.
- 9) Kitamura I, Koda M, Otsuka R, Ando F, Shimokata H: Six-year longitudinal changes in body composition of middle-aged and elderly Japanese: Age and sex differences in appendicular skeletal muscle mass. *Geriatr Gerontol Int* (in press).
- 10) Matsui Y, Takemura M, Harada A, Ando F, Shimokata H: Effects of knee extensor muscle strength on the incidence of osteopenia and osteoporosis after 6 years. *J Bone Miner Metab* (in press).
- 11) Otsuka R, Tange C, Nishita Y, Kato Y, Imai T, Ando F, Shimokata H: Serum docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid and risk of cognitive decline over 10 years among elderly Japanese. *Eur J Clin Nutr* (in press).
- 12) 幸篤武, 森あさか, 李成喆, 安藤富士子, 下方浩史: 中高年者の脳萎縮を抑制する日常歩行量の解明～地域からの無作為抽出者を対象とした大規模縦断研究～. *デサントスポーツ科学*, 34:31-39, 2013.
- 13) 大塚礼, 加藤友紀, 今井具子, 安藤富士子, 下方浩史: 地域在住中高年男女における性・年齢群別の血清脂肪酸構成比率. *日本栄養・食糧学会誌*, 66:147-153, 2013.

14)大塚礼,加藤友紀,今井具子,安藤富士子,下方浩史:地域在住中高年男女における出生コホート別の10年間の魚介類およびEPA・DHA摂取量の推移. 栄養学雑誌, 71:15-25, 2013.

15)安藤富士子,大塚礼,幸篤武,北村伊都子,甲田道子,下方浩史:地域在住中高年者のサルコペニア有病率とその10年間の推移. 日本未病システム学会雑誌, 19:1-6, 2013.

16)丹下智香子,西田裕紀子,富田真紀子,安藤富士子,下方浩史:成人後期の主観的幸福感に対する配偶者の有無と対人関係の影響. 日本未病システム学会雑誌, 19:88-92, 2013.

17)今井具子,加藤友紀,大塚礼,安藤富士子,下方浩史:中高年者の食事記録データから作成した料理データベースを用いた大学生の栄養素等推定値の有効性. 日本未病システム学会雑誌, 19:93-97, 2013.

18)堀川千賀,大塚礼,加藤友紀,河島洋,柴田浩志,,安藤富士子,下方浩史:トリグリセリド高値の者における血清脂肪酸の特徴～地域在住の中高年男女における検討～. 日本未病システム学会雑誌, 19:125-130, 2013.

19)西田裕紀子,丹下智香子,富田真紀子,安藤富士子,下方浩史:高齢者における知能と抑うつの相互関係:交差遅延効果モデルによる検討. 発達心理学研究(印刷中).

20)下方浩史,安藤富士子:検査基準値の考え方ー医学における正常と異常ー. 日老医誌, 50:168-171, 2013.

21)大塚礼,安藤富士子,下方浩史:高齢者の栄養に関する疫学研究. Geriat Med, 51:365-369, 2013.

22)加藤友紀,安藤富士子,下方浩史:高齢者の抑うつと栄養. Geriat Med, 51:393-397, 2013.

23)下方浩史,安藤富士子,大塚礼:健康長寿社会を築く長期縦断疫学研究. 日本未病システム学会雑誌, 19:29-35, 2013.

24)下方浩史,安藤富士子:老化の長期縦断研究からみた高齢期の健康増進の解明. Geriat Med, 51:395-399, 2013.

25)下方浩史,安藤富士子:高齢者の基準値の考え方. JOHNS, 29:1377-1380, 2013.

26)安藤富士子,下方浩史:果実・果汁飲料と機能性成分(10) 中高年者の疾病予防における果物・カルテノイド摂取の役割. 食品と容器, 54:530-535, 2013.

27)安藤富士子,下方浩史:サルコペニア高齢者の特徴は?(遺伝子、性差、原疾患、生活習慣など). サルコペニア24のポイント～高齢者への適切なアプローチをめざして～. 初版, 関根里恵,小川純人編,フジメディカル出版, p22-26, 2013.

2. 学会発表

1)安藤富士子,下方浩史:アクティブな毎日と心身の健康. シンポジウム7「生きがいがづくりから考える健康長寿」. 第13回日本抗加齢医学会総会, 6月29日, 横浜, 2013.

2)Uchida Y, Sugiura S, Yasue M, Ando F, Nakashima T, Shimokata H: The association between hearing loss and polymorphisms of genes encoding inflammatory mediators in japanese aged population. 20th IFOS World Congress, Jun, 3rd, Seoul, 2013.

3)Ando F, Nishita Y, Tange C, Otsuka R,

- Kato Y, Imai T, Shimokata H: The Effects of Carotenoid Intakes on Intelligence in Community-Dwelling Japanese Middle-Aged and Elderly. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics, Jun, 25th, Seoul, 2013.
- 4) Lee SC, Yuki A, Kozakai R, Nishita Y, Tange C, Kim HY, Ando F, Shimokata H: The Relationship between Light-Intensity Physical Activity and Cognitive Function in a Community-Dwelling Elderly Population: An 8-year longitudinal study. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics, Jun, 25th, Seoul, 2013.
- 5) Shimokata H, Ando F, Kuzuya M: Hidden Obesity and Risk of Life-Style Related Disease in the Elderly Japanese. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics, Jun, 26th, Seoul, 2013.
- 6) Kozakai R, Ando F, Kim HY, Lee SC, Yuki A, Shimokata H: Factors leading to regular exercise in community-living middle-aged and older people without regular exercise experience. 18th annual Congress of the ECSS, Jun, 26-29th, Barcelona, 2013.
- 7) Matsui Y, Takemura M, Harada A, Ando F, Shimokata H: Effects of Knee Extensor Muscle Strength on the Incidence of Osteopenia and Osteoporosis after Six Years. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics, Jun, 27th, Seoul, 2013.
- 8) Yuki A, Otsuka R, Kozakai R, Ando F, Shimokata H: Low free testosterone levels are associated with loss of appendicular muscle mass in Japanese community-dwelling women. 18th annual Congress of the ECSS, Jun, 29th, Barcelona, 2013.
- 9) 大菅陽子, 吉田正貴, 安藤富士子, 下方浩史: 頸動脈エコー検査は4年後の夜間頻尿発生を予測できるか. 第101回日本泌尿器科学会総会, 4月25日, 札幌, 2013.
- 10) 大菅陽子, 吉田正貴, 下方浩史, 安藤富士子: メタボリック症候群構成要素が下部尿路症状(LUTS)の発生に与える影響についての検討—4年間の縦断的研究—. 第26回日本老年泌尿器科学会, 5月17日, 横浜, 2013.
- 11) 松井康素, 竹村真里枝, 原田敦, 石黒直樹, 安藤富士子, 下方浩史: ロコチェックの陽性項目による意義・有用性の検討—陽性高頻度3項目の運動機能評価の比較—. 第86回日本整形外科学会学術総会, 5月24日, 広島, 2013.
- 12) 竹村真里枝, 松井康素, 原田敦, 石黒直樹, 安藤富士子, 下方浩史: 一般地域住民におけるロコモティブシンドロームの疫学的検討. 第86回日本整形外科学会学術総会, 5月24日, 広島, 2013.
- 13) 安藤富士子, 西田裕紀子, 丹下智香子, 加藤友紀, 大塚礼, 下方浩史: 知能の加齢変化における喫煙とカロテノイドの交互作用—8年間の縦断データの解析—. 第55回日本老年医学会学術集会, 6月5日, 大阪, 2013.
- 14) 松井康素, 竹村真里枝, 原田敦, 安藤富士子, 下方浩史: 高齢者運動機能評価法としてのロコモティブシンドロームチェック項目(ロコチェック)の有用性の検討. 第55回日本老年医学会学術集会, 6月5日, 大阪, 2013.

15)大塚礼, 加藤友紀, 西田裕紀子, 丹下智香子, 安藤富士子, 下方浩史:60歳以上男女での血清 DHA, EPA 濃度と10年後の認知機能低下との関連. 第55回日本老年医学会学術集会, 6月5日, 大阪, 2013.

16)丹下智香子, 西田裕紀子, 富田真紀子, 坪井さとみ, 福川康之, 安藤富士子, 下方浩史:成人中・後期における「死」に関する思索経験の縦断的検討. 第55回日本老年社会学会大会, 6月6日, 大阪, 2013.

17)大塚礼, 加藤友紀, 安藤富士子, 下方浩史:血清 DHA, EPA 濃度に対する性、年齢、生活習慣等の影響 ～中高年男女における検討～. 第49回日本循環器病管理予防学会, 6月14日, 金沢, 2013.

18)松井康素, 竹村真里枝, 原田敦, 幸篤武, 大塚礼, 安藤富士子, 下方浩史:地域在住中高齢者における膝関節変形と身体組成との関連. 第5回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会, 6月21日, 札幌, 2013.

19)安藤富士子, 加藤友紀, 今井具子, 大塚礼, 下方浩史:カロテノイド摂取が知能の加齢変化に及ぼす影響－地域在住中高年者を対象とした8年間の縦断研究－. 第60回日本栄養改善学会学術総会, 9月14日, 神戸, 2013.

20)今井具子, 大塚礼, 加藤友紀, 安藤富士子, 下方浩史:経時的に見た地域在住中高年者の栄養補助食品利用状況. 第60回日本栄養改善学会学術総会, 9月14日, 神戸, 2013.

21)丹下智香子, 西田裕紀子, 富田真紀子, 大塚礼, 安藤富士子, 下方浩史:成人中・後期における「死に対する態度」の縦断的検討. 日本心理学会第77回大会, 9月19日,

札幌, 2013.

22)富田真紀子, 西田裕紀子, 丹下智香子, 大塚礼, 安藤富士子, 下方浩史:中高年者のワーク・ファミリー・バランスと心理的 well-being の関連. 日本心理学会第77回大会, 9月20日, 札幌, 2013.

23)西田裕紀子, 丹下智香子, 富田真紀子, 大塚礼, 安藤富士子, 下方浩史:高齢者における知能と認知的余暇活動の相互関係. 日本心理学会第77回大会, 9月20日, 札幌, 2013.

24)大菅陽子, 吉田正貴, 下方浩史, 大塚礼, 安藤富士子:地域在住の中高齢者における余暇身体活動の有無と4年後の夜間頻尿発生との関連についての検討. 第20回日本排尿機能学会, 9月21日, 静岡, 2013.

25)幸篤武, 安藤富士子, 小坂井留美, 大塚礼, 下方浩史:アンドロゲン受容体遺伝子多型とテストステロンの相互作用が中高齢男性の筋量に与える影響. 第68回日本体力医学会大会, 9月21日, 東京, 2013.

26)小坂井留美, 安藤富士子, 金興烈, 幸篤武, 大塚礼, 下方浩史:中高年期における握力の縦断変化の性差. 第68回日本体力医学会大会, 9月22日, 東京, 2013.

27)加藤友紀, 大塚礼, 西田裕紀子, 丹下智香子, 今井具子, 安藤富士子, 下方浩史:地域在住中高年者のプロリン摂取量が知能に及ぼす影響に関する縦断的研究. 第20回日本未病システム学会学術総会, 11月10日, 東京, 2013.

28)大菅陽子, 吉田正貴, 下方浩史, 大塚礼, 安藤富士子:地域在住の中高齢者における総身体活動量と4年後の夜間頻尿発生との関連についての検討. 第63回日本泌尿器科学会中部総会, 11月29日, 名古屋,