

厚生労働省科学研究費補助金循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業：「循環器疾患における集団間の健康格差の実態把握とその対策を目的とした大規模コホート共同研究（H26-循環器等（政策）一般-001）」分担研究報告書

5. 放射線影響研究所成人健康調査コホート

研究分担者 山田美智子 所属 放射線影響研究所臨床研究部

研究要旨

わが国では近年の高齢人口の急速な増加に伴い、認知症患者数の増加が著しい。認知症は老年期の生活の質を低下させる主要な原因であり、認知症の中核症状は認知機能の低下である。しかし、認知機能の経年変化を比較的大きな規模のコホート集団で追跡した報告は少なく、特にアジア人集団での報告はほとんどない。今回の研究では広島成人健康調査受診者における1992-2011年の認知機能を縦断的に観察し、追跡期間中に認知症を発症しなかった高齢者の認知機能に対する年齢、教育歴、性の影響について解析する。追跡期間中に認知症を発症しなかった群と発症した群の発症前の認知機能の経年変化を比較する事により、認知症診断における認知機能テスト利用の留意点について検討した。成人健康調査における認知症調査は1992年9月に年齢60歳以上の対象者に対して開始された。1992-96年に認知症ベースライン調査（有病率調査）を実施し、その後現在まで発症率調査を継続している。認知症のスクリーニングにはCognitive Abilities Screening Instrument (CASI)を用いた。1992-2011年の追跡期間中に有病率調査で121人、発症率調査で441人の認知症が確認され、1955人では認知症の発症を認めなかった。追跡期間中に認知症発症のない（認知症をおこしにくい）集団の中から、教育年数が6年以上で、初回検査時年齢が80歳未満の1531人を対象として、mixed-effectsモデルを用いて、初回認知機能と認知機能の縦断的变化に対する年齢、性、教育年数、放射線被曝の影響について解析した。解析結果は年齢が認知機能レベルと認知機能の経年的低下の重要な予測因子である事を示した。教育レベルは認知機能レベルに影響したが、認知機能の経年的低下には影響しなかった。性ならびに放射線被曝の有意な影響は認めなかった。CASI得点は若いコホートや男性で高かったが、これらの出生コホート差や性差は、若いコホートや男性で教育レベルが高いことに由来した。認知症の発症者では非発症者に比べ、発症前であっても認知機能レベルが低く、経年変化の傾きが急であった。この研究の結果は認知症スクリーニングのカットオフ値では年齢や教育歴を考慮すべき事、認知機能の変化の大きさが認知症診断の有力な根拠となる事を示唆している。

A. 研究目的

わが国では近年の高齢人口の急速な増加に

に伴い、認知症患者数の増加が著しい。認知症は老年期の生活の質を低下させる主要な原

因であり、認知症の中核症状は認知機能の低下である。正常な加齢現象や認知症等の病的現象における認知機能の経年変化について調べることは、加齢現象の実態や認知機能のスクリーニングに関連した留意点を知る上で重要である。しかし、認知機能の経年変化を比較的大きな規模のコホート集団で追跡した報告は少なく、特にアジア人集団での報告はほとんどない。

B．研究対象と方法

放射線影響研究所の成人健康調査では原爆被爆者とその対照からなるコホート調査集団について、疾病の発症や測定値等の情報を収集するため、2年毎の包括的な健康診断を1958年から継続して実施している。1992年9月に年齢60歳以上の広島成人健康調査受診者に対し、認知症調査を開始した。

1992-96年に認知症ベースライン調査(有病率調査)を実施し、その後現在まで発症率調査を継続している。認知症のスクリーニングはCognitive Abilities Screening Instrument (CASI)を用いて実施し、「認知症を疑う者」に対し二次調査として介護者に対する問診調査、神経内科医による神経学的診察、CASI以外の認知機能テストを行った。最終的に画像検査診断情報も考慮に入れ、内科医と神経内科医による合議により認知症を診断した。

1992-2011年に2537人が認知機能調査に参加し、CASIによる認知機能の評価を受けた。その内、認知症と診断されたのは1992-1996年の有病率調査で121人が、1992-2011年の発症率調査で441人、最終のCASI検査時に認知症の疑いがあったのは20人であった。これらを除いた1955人では調査期間中に認知症を認めなかった。この認知症をおこしに

くい集団の中から、教育年数が6年以上で調査開始時年齢が80歳未満の1531人を対象として、mixed-effectsモデルを適応して、初回認知機能と認知機能の縦断的变化における年齢、性、教育年数、放射線被曝の影響について解析した。同様にmixed-effectsモデルを用いて、追跡期間中に認知症を発症した313人の発症前のCASIを加えて解析し、認知症を発症しなかった群と比較した。

(倫理面での配慮)

成人健康調査は文部科学省・厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針」に準拠して行われており、放射線影響研究所の倫理委員会である人権擁護調査委員会の承認を得ている。研究者は対象者の個人情報漏洩を防ぐための細心の注意を払い、その管理に責任を負っている。

C．研究結果

認知症を発症しなかった1531人の初回検査時平均年齢は69.6歳、その内75.6%が2回以上のCASIを受け、その平均追跡年数は8.8年、平均教育年数は男性10.2年、女性9.4年であった。(表1)

mixed-effectsモデルに基づく横断(初回CASI)・縦断モデルの解析結果を表2に示す。年齢²、教育年数、教育年数²の影響が有意であったが、性や放射線被曝による影響は認めず、加齢に伴う認知機能低下は性、教育年数、放射線被曝で修飾されなかった。

教育年数は女性に比べ男性で、出生コホートの老齢群に比べ若い群で長かった。性・出生コホート(5歳毎)の各群の平均教育年数を代入して認知機能変化を推定し、図1に示す。

将来の認知症発症が発症前の認知機能にどのような影響をもたらしているかを検討

するために、認知症を発症しなかった 1531 人に、追跡中に発症した 313 人の発症前の CASI を加えて、mixed-effects モデルで解析し、各群の推定される認知機能経年変化を図 2 に示す。認知症の発症者では非発症者に比べ発症前であっても認知機能レベルが低く、経年変化の傾きが急であった。

D. 考察

老年期の認知機能変化の軌道は多様で実態を把握するためには縦断的観察が必要である。欧米の研究には大きな集団を長期に追跡した研究はいくつか存在するが(1)、その多くは認知症発症を含んでおり、認知症発症者を除いた集団に限定した解析はほとんどない。認知症を発症していない約 2500 人の 5 年間の MMSE 得点変化を縦断的に調査した Jacqmin-Gadda らは、認知症のない場合の認知機能低下はわずかであるが、年齢が高い場合や教育歴が低い場合の変化は大きくなると報告している(2)。本研究では追跡期間中に認知症を発症した人の全ての CASI を除き、認知症をおこしにくい集団での認知機能の縦断的解析を試みた。解析の結果、年齢は認知機能レベルと認知機能の経年的低下の重要な予測因子であり、教育レベルは認知機能レベルに影響したが、認知機能の経年的低下には影響しなかった。この結果は認知症発症者を含む大規模コホートでの長期間追跡研究結果と一致する(3)。CASI 得点は女性に比べ男性の方が高いが、この差は教育年数の差に由来し、横断解析ならびに縦断解析で性の影響は有意でなかった。認知機能のスコアの性差は性と交絡する要因で説明できることが多い(4)。認知症スクリーニングのカットオフ値に関して、年齢ならびに教育年数の考慮の必要性を示唆する。

認知症の発症が低下速度を加速することは広く知られている(3)。本研究において、認知症の発症者では非発症者に比べ発症前であっても認知機能レベルが低く、経年変化の傾きが急であった。認知症の診断には認知機能変化を観察することが有用と思われる。

E. 結論

放射線影響研究所の成人健康調査集団を前向きに調査し、認知機能の経年変化を観察することにより、加齢現象の実態や認知機能のスクリーニングに関連した留意点についての知見を得た。年齢は認知機能レベルと認知機能の経年的低下の重要な予測因子であり、教育レベルは認知機能レベルに影響したが、認知機能の経年的低下には影響しなかった。認知症の発症者では非発症者に比べ発症前であっても認知機能レベルが低く、経年変化の傾きが急であった。このことは認知症スクリーニングのカットオフ値では年齢や教育歴を考慮すべき事、認知機能の変化の大きさが認知症診断の有力な根拠となる事を示唆している。

参考文献

1. Park HL, O'Connell JE, Thomson RG. A systematic review of cognitive decline in the general elderly population. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003;18:1121-34.
2. Jacqmin-Gadda H, Fabrigoule C, Commenges D, Dartigues JF. A 5-year longitudinal study of the Mini-Mental State Examination in normal aging. *Am J Epidemiol*. 1997;145:498-506.
3. Wilson RS, Hebert LE, Scherr PA, et al. Educational attainment and cognitive decline in old age. *Neurology*.

- 2009;72:460-465.
4. Ferreira L, Ferreira Santos-Galduroz R, Ferri CP, et al. Rate of cognitive decline in relation to sex after 60 years-of-age: a systematic review. *Geriatr Gerontol Int.* 2014;14:23-31.
 5. Body composition and development of diabetes in a Japanese population
Tatsukawa Y, Misumi M, Kim YM, Yamada M, Ueda K, Takahashi I, Ohishi W, Yoneda M
97th Annual Meeting of the Endocrine Society 2015 03 San Diego

F: 健康危機情報

なし

G: 研究発表

学会発表

1. 肥満の種類と糖尿病発症 立川佳美、山田美智子、中西修平、第 57 回 日本糖尿病学会年次学術集会 2014 05 大阪
2. Association between the distribution of body fat and the incidence of diabetes mellitus among elderly Japanese Tatsukawa Y, Yamada M, Ueda K, Takahashi I, Ohishi W, Nakanishi S 16th International Congress of Endocrinology & The Endocrine Society's 96th Annual Meeting & Expo 2014 06 Chicago
3. Cognitive decline among a dementia-free Japanese elderly population: Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study Yamada M, Landes RD, Mimori Y, Nagano Y, Sasaki H Asia Pacific Geriatric Conference 2014 06 Taipei
4. Relationship between body fat distribution and cardiometabolic risk factors in nonobese Japanese subjects Tatsukawa Y, Yamada M, Ohishi W, Yoneda M 9th Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes and Atherosclerosis Congress 2014 09 Kyoto

論文発表

1. 立川佳美、Cologne JB、山田美智子、大石和佳、飛田あゆみ、古川恭治、高橋規郎、中村 典、小笹晃太郎、赤星正純、藤原佐枝子、Shore RE 親の放射線被ばくと多因子疾患有病率との関連：被爆二世健康診断調査（第 2 報）*広島医学* 2014;67(4):375-378

H: 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 追跡終了時に認知症を発症していない集団における特徴(男女別)

	全体	女性	男性	p-value(男女差)
初回検査時年齢	69.6 (5.5)	70.3 (5.3)	68.1 (5.1)	<.001
CASI 初回得点	43.3 (3.9)	43.1 (4.0)	43.7 (3.7)	.001
検査回数	3.4 (2.4)	3.5 (2.3)	3.4 (2.4)	.91
2 回以上検査(%)	1158 (75.6)	798 (75.7)	360 (75.5)	.97
追跡期間(2 回以上)	8.8 (5.3)	8.8 (5.3)	8.6 (5.5)	.41
教育年数	9.6 (1.9)	9.4 (1.6)	10.2 (2.4)	<.001
被曝線量(Gy)	0.44 (0.74)	0.42 (0.73)	0.47 (0.77)	.27

表2 追跡終了時認知症非発症群における初回(横断モデル)ならびに経年変化(縦断モデル)の解析結果

	モデル	推定値	95%信頼区間	p-value
年齢	横断モデル	27	(-107, 161)	.691
	縦断モデル	-19	(-71, 33)	.571
年齢 ²	横断モデル	-10	(-16, -4)	<.001
	縦断モデル	-5	(-7, -3)	<.001
教育年数	横断モデル	520	(422, 617)	<.001
	縦断モデル	568	(485, 651)	<.001
教育年数 ²	横断モデル	-50	(-78, -22)	<.001
	縦断モデル	-66	(-90, -41)	<.001

全ての推定値 $\times 10^{-3}$

図1 追跡終了時の認知症非発症群での認知機能の性・出生年別経年変化

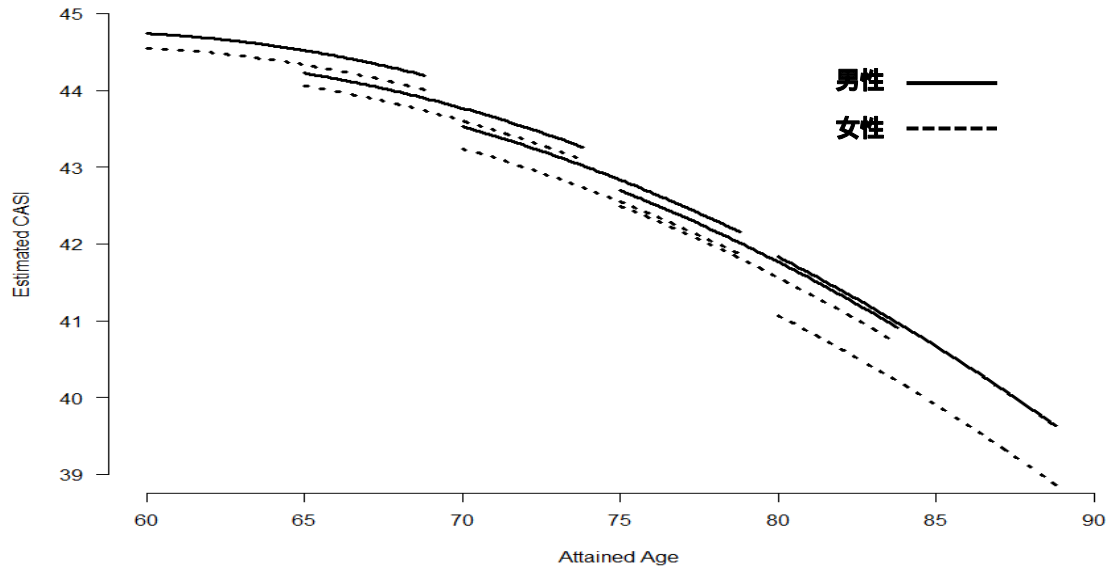


図2 追跡終了時の認知症非発症群と発症群の発症前における認知機能の経年変化

