

く)であった。調査方法は、会場招待型調査および個別訪問調査(面接調査のみ)にて実施した。調査期間は、1996年9月下旬(会場調査)、10~11月(訪問調査)であった。調査項目は、会場調査では、身体計測(身長、体重)、運動機能(握力、開眼・閉眼片足立ち)、骨密度(前腕部;DXA法)血液検査(総コレステロール、アルブミンなど)、および、面接聞き取り調査(食物摂取頻度(10項目)飲酒・喫煙、運動習慣、睡眠時間、趣味、地域参加など)であった。

本調査の測定・調査完了者;756名(会場調査)、96名(訪問調査)計852名であった。

2) 追跡調査 I (2001年)

追跡調査 I は、前述の同村在住の70歳以上高齢者(施設入所者を除く)804名を対象とした。調査方法は、調査員による面接聞き取り調査を、会場招待型調査と個別訪問調査にて2001年10月上旬に実施した。調査は、老年症候群に関する内容であり、調査項目は、認知機能検査(MMSE)、主観的健康観、転倒・骨折歴、尿失禁、移動能力、ADL、老研式活動能力指標(生活機能評価)などであった。

本調査の調査完了者は、595名であった。

3) 追跡調査 II (2011年)

追跡調査 II の調査対象者は、前々述の同村在住の80歳以上高齢者366名(村外入院・入所、長期不在を除く)であった。調査方法は、調査員による個別訪問調査で、2011年11月に実施した。調査は、主に要介護予防に関する調査で、基本的には2001年調査に準じた内容であり、認知機能検査(MMSE)、基本チェックリスト、膝痛・腰痛、主観的健康観、転倒・骨折歴、尿失禁、移動能力、ADL、老研式活動能力指標(生活機能評価)、運動習慣、食習慣、および要介護認定状況である。

本調査の調査完了者は、267名であった。

2. 解析

解析対象者は、1996年の初回調査受診者のうち、追跡調査 I (2001年)および追跡調査 II (2011年)の両年ともに認知機能検査(MMSE)を測定完了した236名である。このうち男性は、87名(平均年齢±標準偏差;83.8±3.6歳)、女性が、149名(平均年齢±標準偏差;84.6±3.0歳)であった。

解析では、MMSE得点を、24点以上(認知機能「正常」)、23点以下(認知機能「低下」)に区分して、2001年から2011年の変化を4群(1群;正常(2001年)→正常(2011年)、2群(正常(2001年)→低下(2011年)、3群;低下(2001年)→正常(2011年)、4群;低下(2001年)→低下(2011年))に区分した。

このうち、解析では、2001年時点で認知機能が正常な、1群(143名)と2群(52名)の、計195名を用い、同時点で認知機能が低下していた3群(10名)、4群(31名)の、計41名は、解析の対象外とした。

そして、解析では、「1群;認知機能維持」に対する「2群;認知機能悪化」のリスクを、初回調査(1996年)の各測定・調査項目を取り入れ、性別、年齢、学歴で調整したロジスティックモデルにて解析した。

以下に、本解析に用いた測定・調査項目を記す。

○食物摂取頻度(10品目)

①魚類(1.ほとんど毎日摂取、2.二日に1回摂取、3.一週間に1、2回摂取、4.ほとんど食べない)、②肉類(同)、③たまご(同)、④牛乳(同)、⑤大豆製品(同)、⑥緑黄色野菜(同)、⑦海藻類(同)、⑧いも類(同)、⑨果物類(同)、⑩油脂類(同)、解析では、各カテゴリーを、「ほとんど毎日摂取」と、「2日に1回以下(2.二日に1回摂取、3.一週間に1、2回摂取、4.ほとんど食べない)」の2区分にし、「2日に1回以下」に対する「ほとんど毎日摂取」のオッズ比を算出した。

○飲酒・喫煙

①現在の飲酒状況（1.飲んでいる、2.やめた、3.以前より飲まない）、解析は、「以前より飲まない」に対する「飲んでいる」、「やめた」のそれぞれのオッズ比を算出した。

②現在の喫煙状況（1.吸っている、2.やめた、3.以前より吸わない）、解析は、「以前より吸わない」に対する「吸っている」、「やめた」のそれぞれのオッズ比を算出した。

○運動習慣・趣味・睡眠時間・地域活動

①定期的な散歩・体操（1.している、2.していない）、解析は、「していない」に対する「している」のオッズ比を算出した。

②趣味（1.している、2.ときどきする、3.ほとんどしない）、解析は、「ほとんどしない」に対する「している」、「ときどきする」のそれぞれのオッズ比を算出した。さらに、3カテゴリー間の傾向性オッズ比も算出した。

③睡眠時間（1.6時間未満、2.6～7時間未満、3.7～8時間未満、4.8～9時間未満、5.9時間以上）、解析は、各カテゴリーを、「1.6時間未満、2.6～7時間未満、3.7～8時間未満」と、「4.8～9時間未満、5.9時間以上」の2区分にし、「8時間未満」に対する「8時間以上」のオッズ比を算出した。

④地域活動（1.している、2.していない）、解析は、「していない」に対する「している」のオッズ比を算出した。

○血液生化学検査

①総コレステロール；中央値で2区分し、「201mg/dl 以上（高値）」に対する「201mg/dl 未満（低値）」のオッズ比を算出した。また、3分位値で3区分し、「216mg/dl 以上（高値）」に対する「187mg/dl 以上、216mg/dl 未満（中間値）」、「187mg/dl 未満（低値）」のオッズ比を算出した。

②アルブミン；中央値で2区分し、「4.2 g/dl 以上（高値）」に対する「4.2 g/dl 未満（低値）」のオッズ比を算出した。また、3分位値で3区分し、「4.4 g/dl 以上（高値）」に対する「4.2 g/dl 以上、4.4 g/dl 未満（中間値）」、「4.2 g/dl 未満（低値）」のオッズ比を算出した。

（倫理面への配慮）

調査参加者の個人情報保護のために、データには個人名はなく、データ解析用に設定された番号のみを用いてデータの連結ならびに統計解析を行った

C. 研究結果

1. MMS E 得点変化（男女別）

MMS E 得点の変化（平均値±標準偏差）は、男性が、26.5±2.9 点（2001 年）→25.4±4.4 点（2011 年）（対応のある t 検定； $p<0.05$ ）であり、一方、女性は、26.5±2.9 点（2001 年）→24.0 点±4.4（2011 年）で（同検定； $p<0.01$ ）といずれも有意に MME E の得点が低下していたが、女性は、男性に比べて、その得点の低下（率）が大きかった。

2. 認知機能変化；維持、悪化の人数（率） （男女別）

認知機能変化（維持、悪化）の人数（率）は、男性では、認知機能維持；61 名（83.6%）、認知機能悪化；12 名（16.4%）、女性は、認知機能維持；82 名（67.2%）、認知機能悪化；40 名（32.8%）であった。男女間で認知機能悪化割合に有意な差があり（ χ^2 検定； $p<0.05$ ）、女性は、男性に比べて、認知機能悪化の割合が高かった。

3. 認知機能悪化の発症要因（表 1～4）

以下に、認知機能悪化の発症に関して、有意； $p<0.05$ （有意な傾向； $p<0.1$ ）があった調査項目のオッズ比（95%信頼区間；有意確率）

を示す。

食品摂取頻度では、牛乳（ほとんど毎日飲む vs 2日に一回以下飲む）のオッズ比が、0.39 (0.20~0.77 ; p=0.01) であった。

嗜好品では、飲酒（やめた vs 飲まない）のオッズ比が、6.30 (1.24~32.66 ; p=0.03) であり、男性に限定すると、そのオッズ比は、21.11 (0.81~547.88 ; p=0.07) であった。

喫煙（吸う vs 吸わない）のオッズ比が、9.94 (1.43~69.08 ; p=0.02) であり、男性に限定すると、そのオッズ比は、9.12 (0.78~107.15 ; p=0.08) であった。

睡眠は、睡眠時間（8時間以上 vs 8時間未満）のオッズ比は、1.85 (0.93~3.69 ; p=0.08) であった。さらに、趣味は、趣味の頻度（よくする vs ほとんどしない）のオッズ比は、0.45 (0.20~1.04 ; p=0.06) であった。また、3カテゴリー間の傾向性のオッズ比は、0.67 (0.44~1.01 ; p=0.06) であった。

血液検査項目では、総コレステロール（低値 ; 201mg/dl 未満 vs 高値 ; 201mg/dl 以上）のオッズ比が、2.06 (1.03~4.14 ; p=0.04) であった。さらに、同（中間値 ; 187mg/dl 以上、216mg/dl 未満 vs 高値 ; 216mg/dl 以上）のオッズ比が、2.26 (1.03~4.14 ; p=0.06) であった。

また、アルブミン（中間値 ; 4.2 g/dl 以上、4.4 g/dl 未満 vs 高値 ; 4.4 g/dl 以上）のオッズ比が、2.22 (0.91~5.39 ; p=0.08) であった。

D. 考察

本研究では、地域在住高齢者を対象に認知機能の悪化を抑制する因子ならびに促進因子を探索した。

このなかで、認知機能悪化の抑制因子として、牛乳の摂取頻度が多いことが取り上げられた。このことは、ozawa らの久山町研究よれば、大豆、豆腐、野菜、海藻、牛乳、チーズの食材を多く摂取する群で、認知症の発症

リスクが少なかったと報告されており、牛乳の摂取は認知機能の保持の有用性が示唆された。

また、趣味をよくすることも認知機能悪化の抑制因子として抽出された。これも、小長谷らの地域在住高齢者を対象とした調査によれば、認知機能が低下するリスクが低い人は、経済的に余裕があり、趣味を持ち、新聞は本を読む人を挙げている。これは、本研究結果と符合するものであり、さらに、我々の昨年度の本研究報告のなかで、「高齢女性において、本や雑誌を読まないことが、その後の認知機能の低下に影響があること」を示しており、小長谷らの研究結果と同様であった。

一方、認知機能悪化を促進する因子としては、喫煙することがある。先行研究では、Carmelli らは、60歳代の男性を対象として、現在の喫煙者は、非喫煙者に比べて、認知機能低下の危険性が2倍高いと述べられており、本研究も同様の結果であった。

睡眠時間が長いことも、認知機能悪化を促進する因子として取り上げられたが、Jasussent らの高齢者の睡眠障害と認知機能低下との研究によれば、日中の過度の眠気（EDS）は、明らかに認知機能低下を招くと述べている。本研究では、睡眠時間が長い（過睡眠）という状態の把握にとどまっており、EDS の状況は不明であるが、何らかで関わりがあるとも考えられ、今後の検討課題である。

最後に、低コレステロール血症が認知機能悪化の要因であったが、篠原らは、地域在住の60歳以上の高齢者の脳健診を通じて、低HDL/LDLコレステロール血症が認知機能低下との関連の可能性を見出している。われわれの報告は、総コレステロール値であり、厳密には異なるが、同様の傾向を示しているものと考えられた。

E. 結論

農山村地域在住高齢者における10年間の

認知機能の変化において、その悪化群（対；維持群）に関する要因を分析したところ、認知機能悪化を抑制する因子は、牛乳の摂取頻度が多いこと、趣味をよくすることであり、一方、認知機能悪化を促進する因子としては、喫煙をすること、睡眠時間が長いこと、総コレステロールが低いことが挙げられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Iwasa H, Kai I, Yoshida Y, Suzuki T, Kim H, Yoshida H. Information processing speed and 8-year mortality among community-dwelling elderly Japanese. *J Epidemiol.* 24(1), 52-9, 2014.

2) Kojima N, Kim H, Saito K, Yoshida H, Yoshida Y, Hirano H, Obuchi S, Shimada H, Suzuki T. Association of knee-extension strength with instrumental activities of daily living in community-dwelling older adults. *Geriatr Gerontol Int.* 14(3), 674-80, 2014.

2. 学会発表

1) 吉田英世、金憲経、吉田祐子、小島成美、金美芝、清水容子、平野浩彦、鈴木隆雄. 地域在住高齢者における骨粗鬆症（低骨量）が動脈硬化性疾患の発症に及ぼす影響. 第 16 回日本骨粗鬆症学会，東京，2014. 10. 23-25.

2) 吉田英世、井原一成、島田裕之、吉田祐子、小島成美、金美芝、平野浩彦、金憲経、長谷川千絵、飯田浩毅、天野雄一、端詰勝敬、蜂須貢. 地域高齢者の脳神経由来栄養因子の血清濃度はうつ病発症後低下する. 第 73 回日本公衆衛生学会総会，宇都宮，2014. 11. 5-7.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

表 食物摂取頻度(10品目)

食物	カテゴリー			オッズ比	95%信頼区間			有意確率
①魚類	ほとんど毎日	vs	2日に1回以下	0.76	0.26	～	2.23	0.61
②肉類	ほとんど毎日	vs	2日に1回以下	0.87	0.37	～	2.08	0.76
③たまご	ほとんど毎日	vs	2日に1回以下	0.98	0.50	～	1.90	0.94
④牛乳	ほとんど毎日	vs	2日に1回以下	0.39	0.20	～	0.77	0.01
⑤大豆製品	ほとんど毎日	vs	2日に1回以下	0.93	0.47	～	1.85	0.93
⑥緑黄色野菜	ほとんど毎日	vs	2日に1回以下	0.64	0.28	～	1.47	0.64
⑦海草類	ほとんど毎日	vs	2日に1回以下	1.20	0.62	～	2.33	0.59
⑧いも類	ほとんど毎日	vs	2日に1回以下	0.66	0.33	～	1.33	0.25
⑨果物類	ほとんど毎日	vs	2日に1回以下	0.97	0.44	～	2.16	0.95
⑩油脂類	ほとんど毎日	vs	2日に1回以下	0.60	0.30	～	1.21	0.15

注) 年齢、性別、学歴調整済オッズ比

表2 飲酒・喫煙

食物	カテゴリー			オッズ比	95%信頼区間			有意確率
飲酒	飲む	vs	以前より飲まない	1.83	0.72	～	4.68	0.21
	やめた	vs	以前より飲まない	6.30	1.21	～	32.66	0.03
飲酒(男性のみ)	飲む	vs	以前より飲まない	3.46	0.25	～	47.63	0.35
	やめた	vs	以前より飲まない	21.11	0.81	～	547.88	0.07
喫煙	吸う	vs	以前より吸わない	9.94	1.43	～	69.08	0.02
	やめた	vs	以前より吸わない	4.24	0.67	～	27.00	0.13
喫煙(男性のみ)	吸う	vs	以前より吸わない	9.12	0.78	～	107.15	0.08
	やめた	vs	以前より吸わない	3.45	0.31	～	37.97	0.31

注) 年齢、性別、学歴調整済オッズ比

表3 運動習慣・趣味・睡眠時間・地域活動

	カテゴリー		オッズ比	95%信頼区間			有意確率	
散歩・体操	している	vs	していない	0.87	0.44	～	1.72	0.70
スポーツ	している	vs	していない	0.42	0.11	～	1.57	0.20
趣味	よくする	vs	ほとんどしない	0.45	0.60	～	1.04	0.06
	ときどきする	vs	ほとんどしない	0.61	0.28	～	1.34	0.22
趣味	傾向性		0.67	0.44	～	1.01	0.06	
睡眠時間	8時間以上	vs	8時間未満	1.85	0.93	～	3.69	0.08
地域活動	している	vs	していない	0.76	0.38	～	1.53	0.45

注)年齢、性別、学歴調整済オッズ比

表4 血液生化学検査

項目	カテゴリー		オッズ比	95%信頼区間			有意確率	
総コレステロール	201mg/dl未満	vs	201mg/dl以上	2.06	1.03	～	4.14	0.04
総コレステロール	187mg/dl未満	vs	216mg/dl以上	2.26	0.96	～	5.36	0.06
	187mg/dl以上 216mg/dl未満	vs	216mg/dl以上	1.43	0.63	～	3.24	0.39
アルブミン	4.2g/dl未満	vs	4.2g/dl以上	1.06	0.53	～	2.11	0.85
アルブミン	4.2g/dl未満	vs	4.4g/dl以上	1.72	0.70	～	4.22	0.24
	4.2g/dl以上 4.4g/dl未満	vs	4.4g/dl以上	2.22	0.91	～	5.39	0.08

注)年齢、性別、学歴調整済オッズ比

厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業）
分担研究平成26年度終了報告書

地域在住高齢者の認知症による要支援・要介護認定に関与する初年度要因の解析

研究分担者 森本茂人（金沢医科大学高齢医学教授）

研究要旨

石川県U町における平成20年度の匿名化健康診査データを有する地域在住高齢者1,078名のうち糖尿病治療例は184例であり、後者の群では平成24年度末まで5年間に42名が初回要支援・要介護認定を受けた。このうち主治医意見書の第一病名より骨関節疾患、認知症、脳卒中、その他疾患の4群に分類し、初年度健康診断データのうち要支援・要介護認定に繋がる交絡因子を特定した。これら因子で補正した5年間の初回要支援・要介護認定率は初年度HbA1c値6.5-7.0%で底値となり、この群と比しHbA1c値<6.0%群で有意（ $p=0.039$, Hazard比3.62）の高値を示した。また糖尿病治療下で、認知症が主治医意見書の第一病名であった5年間の要支援・要介護認定は、HbA1c値 $\geq 6.0\%$ 群に比しHbA1c値<6.0%群で有意に高率であったが（ $p<0.001$, Hazard比23.9）、他の第一病名群では有意差を認めなかった。以上より、認知症による要支援・要介護認定例のうち相当数が、糖尿病治療例のうちHbA1c<6.0%に至る過治療に起因する可能性がある。

A. 研究目的

地域在住高齢者において認知症の発症は自立生活そのものが困難となる。我が国においては認知症による要支援・要介護認定の急増が予想されることから、地域社会での認知症に対する介護予防につき早急に諸種の対策を確立させていくこと必要となっている。しかし、地域在住高齢者において、将来、認知症による要支援・要介護認定に繋がる特定の生活機能障害、疾病状況の詳細は把握されていない。一方、糖尿病罹患は将来の認知症発症を約1.5-2.5倍も増加させることが知られているが、地域在住糖尿病治療下高齢者でのHbA1cでの治療目標については十分調査されていない。本研究では糖尿病治療下の地域在住高齢者を対象に、5年間の認知症による要支援・要介護認定とHbA1c値との関連につき検討した。

B. 研究方法

平成20年度の高齢者健診および生活機能調査データを有し、要支援・要介護認定

を受けていない65歳以上の高齢者1,091名のうち平成24年度の末までの5年間に転出した13名を除く1,078名のうち糖尿病で治療（血糖降下剤およびインシュリンの使用）を受けている184名（男性100名、女性84名、平均75.6 \pm 6.2歳）を対象とした。平成24年度末までの5年間、健常例134名（対象全体184名に対する割合：72.8%）、初回要支援・要介護例42名（22.8%）、死亡例13名（7.1%）を特定した。このうち初回要支援・要介護例42名については、主治医意見書の生活機能低下の直接の原因となっている疾患のうち第一病名から、骨関節疾患12名（6.5%）、認知症11名（6.0%）、脳卒中7名（3.8%）、その他疾患12名（6.5%）の4群に分類した（図1）。初年度平成20年度の健診データのうち、既往歴である心疾患既往、脳卒中既往、合併症である慢性腎臓病（ $eGFR<60$ ml/min/1.73 m²）、高血圧（ $\geq 140/90$ mmHg、または降圧薬使用）、脂質異常症（空腹時

血漿 LDL-コレステロール値 \geq 140 mg/dl、トリグリセリド値 \geq 150 mg/dl、HDL-コレステロール値 $<$ 40 mg/dl のいずれか、または脂質異常症治療薬服用)、高尿酸血症 ($>$ 7 mg/dl または高尿酸血症治療薬服用)、低アルブミン血症 ($<$ 4 g/dl)、および独り暮らしを用いて、5年間健常群 134 名を対照群とし、平成 24 年度までの 5 年間の認知症による初回要支援・要介護認定例 11 名において、年齢、性、および Mann-Whitney U test あるいは χ^2 test にて $p < 0.20$ を与える全ての要因を交絡因子とし、Cox-Hazard 多重回帰を用いて、認知症による初回要支援・要介護認定に至る初年度の HbA1c での治療目標につき解析した。

(倫理面への配慮)

上記データはすべて地域包括支援センターにて匿名化され取り扱われている。また本研究は金沢医科大学倫理委員会の承諾を得ておこなっている

C. 研究結果

糖尿病治療を受け5年間健常であった例を健常例対照群とし、これに対する骨関節疾患、認知症、脳卒中、その他疾患による要支援・要介護認定群での Mann-Whitney U

testあるいは χ^2 testによる各調査項目の有意確率を表 1 に示す。年齢、性、および $p < 0.20$ を示す調査項目を Cox-Hazard 多重回帰に用いた。

糖尿病治療下での到達 HbA1c 値と 5 年間の要支援・要介護認定の関係を図 2 に示す。上記因子で補正した 5 年間の初回要支援・要介護認定率は初年度 HbA1c 値 6.5- $<$ 7.0% で底値となり、この群と比し HbA1c 値 $<$ 6.0% 群で有意 ($p = 0.039$, Hazard 比 3.62、95% 信頼区間 1.07-12.26) の高値を示した。

糖尿病治療下での到達 HbA1c 値 \geq 6.0%を対照群とし、上記因子で補正した $<$ 6.0%群での 5 年間の骨関節疾患、認知症、脳卒中、その他疾患による要支援・要介護認定の Hazard 比を図 3 に示す。糖尿病治療下で、認知症が主治医意見書の第一病名であった 5 年間の要支援・要介護認定は、HbA1c 値 \geq 6.0%群に比し HbA1c 値 $<$ 6.0%群で有意に ($p < 0.001$, Hazard 比 23.9、95%信頼区間 4.34-131) 高率であったが、主治医意見書の第一病名が骨関節疾患、脳卒中、その他疾患であった 5 年間の要支援・要介護認定では HbA1c 値 \geq 6.0%群と HbA1c 値 $<$ 6.0%群の間で有意差を認めなかった。

図 1. 地域在住高齢者の 1,078 名のうち糖尿病治療例 184 例の 5 年後の帰結

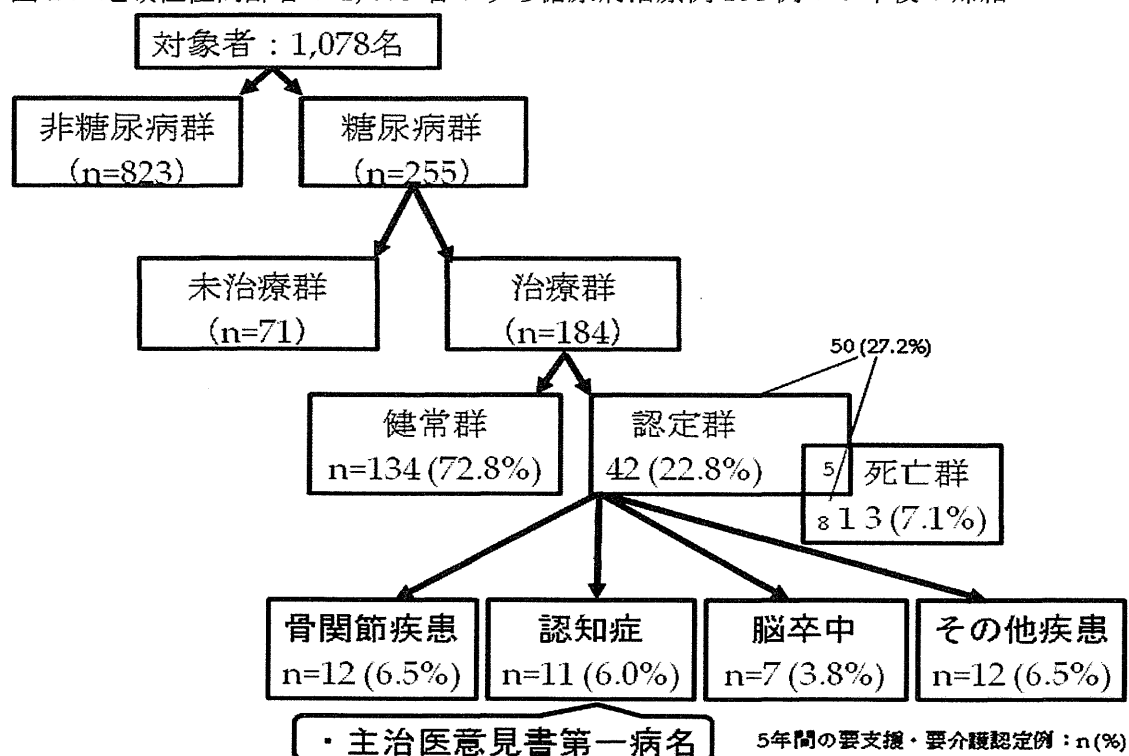


表1. 糖尿病治療例における主治医意見書第一病名要支援・要介護認定例と健常例との比較

	健常例	認定例			
	(>65 歳)	骨関節	認知症	脳卒中	他疾患
総数	n = 134	n = 12	n = 11	n = 7	n = 12
年齢 (歳)	73.8±5.7	80.3±6.7**	80.4±3.2**	82.3±5.2**	79.3±4.9**
≥75 歳 (%)	45.5	83.3**	100**	100**	83.3**
性別 (女性%)	40.1	75.0*	54.5	42.9	41.7
BMI (kg/m ²)	23.8±3.1	22.8±3.1	22.6±2.7	23.1±3.5	24.5±2.9
独り暮らし (%)	16.4	8.3	36.4*	0	16.7
脳卒中既往歴 (%)	6.9	8.3	0	14.3	8.3
心疾患既往歴 (%)	12.2	8.3	18.2	42.9*	50.0**
CKD (%)	35.1	41.7	63.6*	57.1	50.0
高血圧 (%)	74.6	75.0	81.8	100*	75.0
脂質異常症 (%)	49.3	25.0*	72.7	28.6	58.3
高尿酸血症 (%)	10.4	0	18.2	28.6*	8.3
低Alb血症 (%)	6.7	33.3**	9.1	42.9**	8.3

健常群との比較 (必要時は Fisher の直接法使用) : *p<0.20, **p<0.05

図2. 地域在住高齢者の1,078名のうち糖尿病治療例184例の5年後の帰結。Cox 回帰:年齢、性、独り暮らし、慢性腎臓病、高血圧、脂質異常症、高尿酸血症、低アルブミン血症、心疾患既往歴、にて補正。*p<0.05

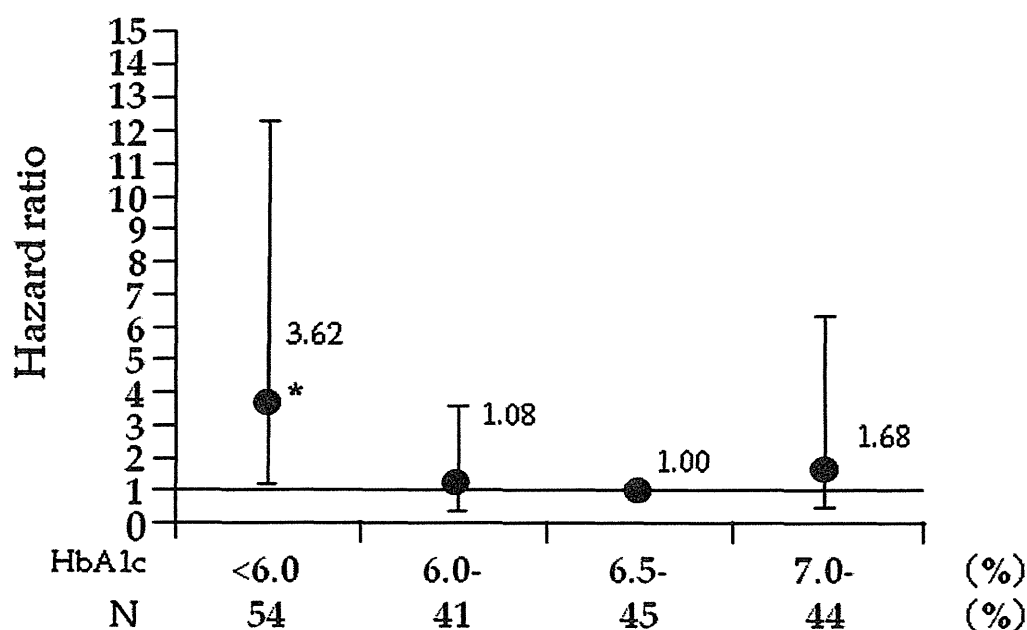
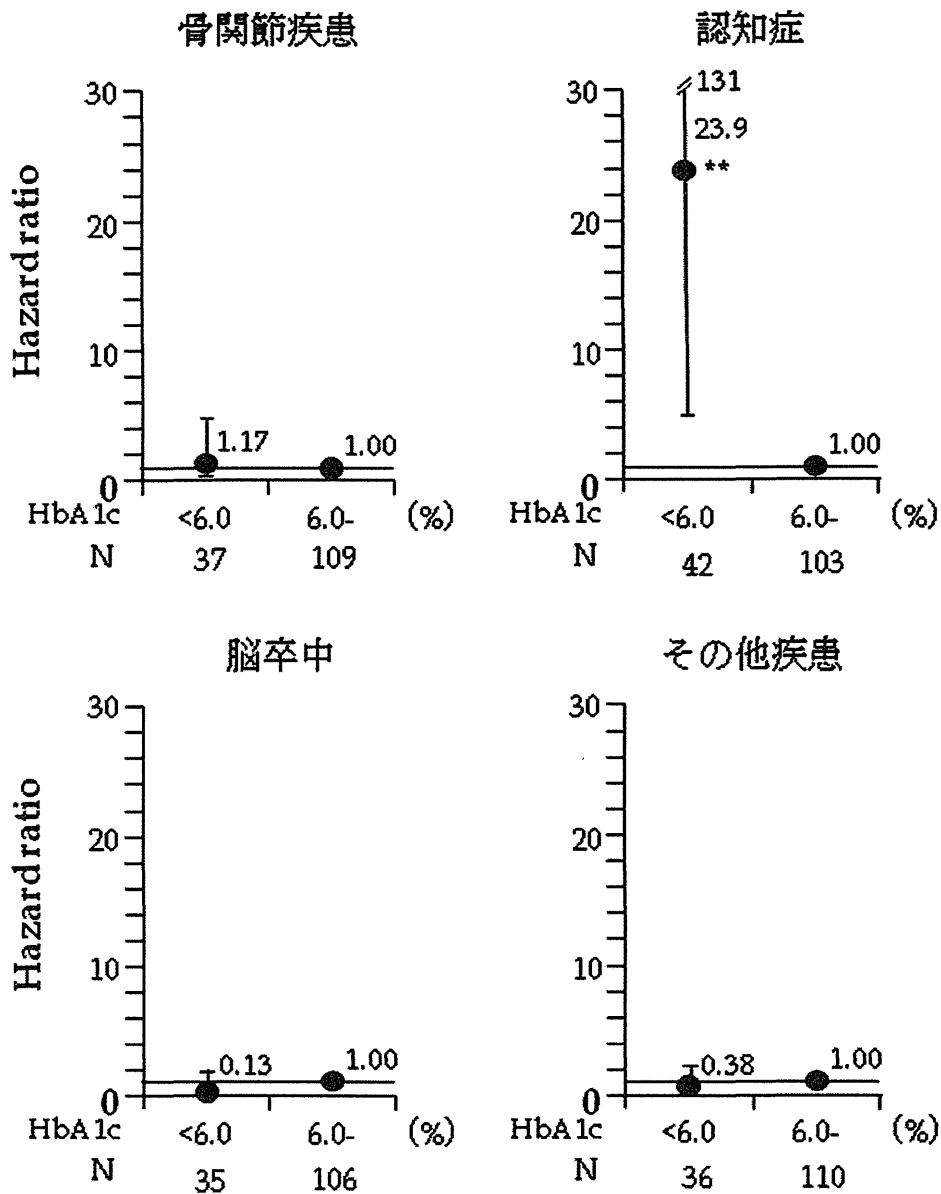


図 3. 糖尿病治療薬による到達 HbA1c 値と認定。Cox 回帰：年齢、性、独り暮らし、慢性腎臓病、高血圧、脂質異常症、高尿酸血症、低アルブミン血症、心疾患既往歴、にて補正。

**p<0.01



D. 考察

糖尿病治療例における心血管疾患の発症・死亡率は、1型糖尿病例 (Eeg-Olofsson K, et al. Diabetes Care 33:1640- 1646, 2010) や若年者を多く含む集団

(Eeg-Olofsson K, et al. Journal of Internal Medicine 268: 471- 482, 2010, ADVANCE研究 : The ADVANCE Collaborative Group. N Engl J Med 358:

2560- 72, 2008, UKPDS研究 : Holman RR, et al. N Engl J Med 359: 1577- 89, 2008, VADT研究 : Duckworth W, et al, N Engl J Med 360: 129- 39, 2009) での検討では J 型現象は認められておらず、厳格な血糖管理を求める根拠となっている。しかし高齢者糖尿病例においては治療下の HbA1c 値に対し、HbA1c 値最高域はもちろ

ん、HbA1c値最低域でも心血管疾患の発症・死亡率が増加するJ型現象を示すことが知られている。J型現象の底値は、比較的若年者が多い集団（平均年齢が63歳）ではHbA1cが5.4-5.5%と低い値も報告されているが（Kowall B et al. *Eur J Epidemiol* 26: 637- 645, 2011）、60歳以上の高齢者糖尿病例では心血管疾患の発症・死亡率におけるHbA1c値の底値は6.0%<8.0%とされ、<6.0%では死亡率が上昇することが報告されている（HUANG ES, et al. *Diabetes Care* 34: 1329- 1336, 2011）。またイギリスの48,000例の治療下2型糖尿病例でのHbA1cの底値は6.7%<9.9%で、<6.7%では死亡率の上昇が認められた（Balkau B, et al. *Lancet*. 375(9713): 438-40, 2010）。さらに治療種別では、スウェーデンにおける32,871例の地域在住治療下2型糖尿病例において、経口糖尿病薬例では心血管疾患の発症・死亡率におけるHbA1c値の底値は6.8%であったのに対し、インスリン使用例における底値は7.3%と、より低血糖に対し慎重な治療が求められることが報告されている（Ostgren CJ, et al. *Diabet. Med.* 30, e170- e177, 2013）。さらにACCORD研究においては、厳格なHbA1c管理を目指した群（目標<6.0%、到達値平均6.4%）では緩徐なHbA1c管理を目指した群（目標<7.5%、到達値平均8.1%）に比して総死亡率が22%上昇したことも報告されている（Turnbull B, et al. *Engl J Med* 358: 2545- 2559, 2008）。

上記のごとく、糖尿病高齢者の心血管疾患発症・死亡についての報告はあるものの、糖尿病治療下地域在住高齢者におけるHbA1c値と要支援要介護認定との関係につき調査した研究はない。今回の調査研究

においては、地域在住高齢者におけるHbA1c値と5年間にわたる要支援要介護認定および死亡との関係を検討し、HbA1c値が6.0%未満の例では6.5-7.0%の例と比較すると有意に要支援・要介護認定率が増加することを見出した。糖尿病治療下高齢者の生活機能とHbA1c値との関係については、特に生活機能喪失リスクが高い高齢者について報告がなされており、老人ホーム入所相当の地域在住糖尿病高齢者においてHbA1c値が8%代の例が、7%代の例に比して2年間の生活機能は維持されており、米国老年学会が提唱する7%代の目標では低すぎるとの指摘もなされている（Yau CK, et al, *J Am Geriatr Soc* 60: 1215- 1221, 2012）。また75歳以上の地域在住糖尿病高齢者においてHbA1c値が7%以下の例では転倒頻度が増加すること（Nelson JM, et al. *J Am Geriatr Soc.* 55: 2041-4. 2007）、また大腿骨警部骨折が多発すること（Puar TH, *J Am Geriatr Soc* 60: 1493- 1497, 2012）が報告されている。これら生活機能低下を来す従来の報告におけるHbA1c閾値と比較すると、今回要支援・要介護認定率増加が認められたHbA1c値6.0%未満はやや低閾値であるが、これは従来の報告と比較して、今回の対症例が初年度には自立して地域で生活を送れる65歳以上の比較的健常な例であったことが要因と考えられる。

今回の検討において、糖尿病治療下高齢者ではHbA1c<6.0%で要支援・要介護認定率が上昇することが明らかとなったが、要支援要介護認定例の主治医意見書の第一病名を用いて認定に至る原因疾患を、骨関節疾患、認知症、脳卒中、その他疾患に分類すると、HbA1c<6.0%でこれ以上の例と比較すると、認知症による要支援・要介護

認定率のみが有意に上昇しており、HbA1c<6.0%で要支援・要介護認定率の上昇が認められたのは認知症の発症が主因であると考えられた。高齢者糖尿病例における低血糖は認知症の発症リスク (Whitmer RA, JAMA. 301: 1565- 1572, 2009, Bruce DG, et al. Diabetologia 52: 1808- 1815, 2009) を高めることが報告されている。以上より、認知症による要支援要介護認定のうち相当数が、糖尿病治療例のうち HbA1c<6.0%に至る過治療に起因する可能性がある。

今後、インスリンを含む治療薬別の詳細な検討が必要と考えられる。

E. 健康被害情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Higashikawa T, Hamazaki Y, Iritani O, Morita T, Himeno T, Okuno T, Yano H, Watanabe K, Okuro M, Kanda T, Morimoto S, Blood pressure and disability-free survival among community-dwelling diabetic and non-diabetic elderly patients receiving antihypertensive treatment Geriatrics & Gerontology International in press, 2015
- 2) Takahashi T, Okuro M, Iwai K, Morimoto S A growing mass in the mediastinum: hiatus hernia. J Exp Clin Med 6(2):64-65, 2014.
- 3) Iritani O, Koizumi Y, Hamazaki Y, Yano H, Morita T, Himeno T, Okuno T, Okuro M, Iwai K and Morimoto S, Association between blood pressure and disability-free survival among community-dwelling elderly

patients receiving antihypertensive treatment. Hypertension Research 37 : 772-778, 2014.

- 4) Oguro M, Morimoto S Sleep apnea in the elderly Curr Opin Psychiatry 27(6):472-7, 2014.
- 5) 入谷 敦、森本茂人. 臨床各科 差分解説 加齢医学
認知症診療高齢者の急増日本医事新報 No. 4698 : P60, 2014.
- 6) 大黒正志、森本茂人. 特集：サルコペニアとフレイルー臨床と研究の最前線ー4. サルコペニア、フレイルにおけるビタミンDの意義 Geriatric Medicine (老年医学) 4月号 No. 4702 : P57 2014.
- 7) 入谷 敦、森本茂人. 臨床各科 差分解説 内科：老年科 終末期医療と胃瘻 No. 4702 : P57, 2014.
- 8) 松田幸久、竹本早知子、橋本玲子、玉井頭、神田享勉、石崎昌夫、三輪高喜、森本茂人、北村 修、川崎康弘. I 富山県氷見市のへき地居住者に対する認知症スクリーニング調査-. 金沢医科大学雑誌 39(3):67-74, 2014.
- 9) 入谷 敦、森本茂人. 特集/高齢者の DECONDITIONING に対する早期リハビリテーション介入ー急性期・回復期から生活期までの予防・対策と効果ー 老化と deconditioning, 認知症に対する対策 . Monthly Book MEDICAL REHABILITATION(MB Med Reha) No. 174 : 17-25, 2014.
- 10) 入谷 敦、森田卓朗、森本茂人 特集：薬剤誘発性高血圧 漢方薬 (甘草など) 血圧 21(12):1012-1016, 2014
- 11) 入谷 敦、森本茂人. 臨床薬理：高齢者の薬物動態の特徴を例をあげて説明

せよ。改訂 2 版カラーイラストで学ぶ
集中講義「薬理学」 渡邊康裕編集 176,
2015.

- 12) 入谷敦、森田卓朗、森本茂人 第 3 章
高齢者に多い疾患 9 救急 ①熱中症
すぐに使える 高齢者総合診療ノート
編著：大庭建三（大洗海岸コアクリニッ
ク院長）393-397, 2014
- 13) 入谷 敦、森本茂人 Lecture 3 治療
前の予備知識②降圧薬の特徴を理解す
る！ 2 高齢者における ACE 阻害薬の
位置づけ
高齢者高血圧の治療と管理（JSH2014 改
訂をふまえて）P46-47, 2014

2. 学会発表

- 1) 森本茂人 特別講演 地域在住高齢者の
生活機能維持への要因 第 4 回東北
Aging Science フォーラム 仙台
2014. 12. 6
- 2) 入谷 敦、森本茂人他、高齢者高血圧患
者に対するイルベサルタンの腎保護作用
の検討 第 37 回日本高血圧学会総会 横
浜 2014. 10. 18
- 3) 奥野太寿生、森本茂人他、地域在住高齢
者における要介護認定種別と生活習慣病
の関係 第 37 回日本高血圧学会総会 横
浜 2014. 10. 19
- 4) 中島久美絵、森本茂人他 高齢者高血圧
患者に対するイルベサルタン心腎連関に
及ぼす影響第 37 回日本高血圧学会総会
横浜 2014. 10. 19
- 5) 森本茂人 教育講演 1. 高齢者の高血圧
の管理 第 56 回日本老年医学会学術集
会・総会 福岡 2014. 6. 12
- 6) 大黒正志、森本茂人他 高齢者脳出血症
例における入院時血圧値、糖尿病と急性
期肺炎発症との関係 第 56 回日本老年医
学会学術集会・総会 福岡 2014. 6. 12
- 7) 森田卓朗、森本茂人他 地域在住高齢者
における要支援要介護および死亡の縦断
研究（1）：地域在住高齢者における 4
年間の要支援要介護認定の原因疾患調査
第 56 回日本老年医学会学術集会・総会
福岡 2014. 6. 12
- 8) 岩井邦充、森本茂人他 動脈硬化過程平
滑筋細胞における核小体蛋白
nucleostemin の働き 第 56 回日本老年医
学会学術集会・総会 福岡 2014. 6. 12
- 9) 姫野太郎、森本茂人他 地域在住高齢者
における要支援要介護および死亡の縦断
研究（2）：地域在住高齢者における 4 年間
の死亡に関与する因子の解析 第 56 回日
本老年医学会学術集会・総会 福岡
2014. 6. 12
- 10) 矢野 浩、森本茂人他 地域在住高齢者
における要支援要介護および死亡の縦断
研究（3）：4 年間の骨関節疾患による要
支援要介護認定に関与する因子の解析
第 56 回日本老年医学会学術集会・総会
福岡 2014. 6. 12
- 11) 奥野太寿生、森本茂人他 地域在住高齢
者における要支援要介護および死亡の縦
断研究（4）：4 年間の認知症による要支
援要介護認定に関与する因子 第 56 回日
本老年医学会学術集会・総会 福岡
2014. 6. 12
- 12) 入谷 敦、森本茂人他 地域在住高齢者
の予後からみた適正血圧 第 56 回日本老
年医学会学術集会・総会 福岡
2014. 6. 12
- 13) 入谷 敦、森本茂人他 認知症治療戦略
～BPSD の改善を見据えて～ 第 56 回日本
老年医学会学術集会・総会 福岡
2014. 6. 12
- 14) 本多幸江、森本茂人他 急性期治療目的

で入院した高齢者への鎮静注射の実態
第 56 回日本老年医学会学術集会・総会
福岡 2014. 6. 12

- 15) 大黒正志、森本茂人他、高齢者脳出血症
例における入院時血圧値と急性期肺炎発
症との関係 第 3 回臨床高血圧フォーラ
ム 広島 2014. 5. 25

H. 知的財産の出願・登録状況
なし

地域在宅中高齢者の認知機能・神経学的所見の長期縦断研究
— 離島と過疎地域の比較検討 —

研究分担者 中川 正法 京都府立医科大学 附属北部医療センター

研究要旨

正常認知機能から軽度認知機能障害(MCI)へ、MCI から認知症への進展予防対策は重要な課題である。本研究では、鹿児島県奄美大島 K 町と京都府丹後半島 I 町と M 市の住民(50 歳～65 歳未満)を対象に、認知機能・神経所見を中心とした健診および予防的介入を行い、MCI から認知症への進展予防のための生活習慣を含めた行動変容を促すことを目的とする。健診参加者は、K 町は総計 192 名で 65 歳以上を除く 83 名(男 40 名、女 43 名)について解析した。I 町の参加者は 43 名(男 22 名、女 21 名)、M 市 F 地区 28 名(男 15 名、女 13 名)であった。われわれが設定した暫定的認知機能判断基準では、低下 3 名(全例男性)、軽度低下 12 名(男 5:女 7)、正常 32 名(男 13:女 19)、保留 36 名(男 19:女 17)となった。83 名の頭部 CT 所見には明かな脳萎縮を認めなかった。したがって、少なくとも「低下」+「軽度低下」の 15 名(18%)に MCI が疑われた。今回の健診は対象者のみの受診であり、CDR は行っていない。一方、I 町、F 地区では簡易式 CDR を行ったが、0.5 以下がかなり高率であり、その有効性に関しては今後の検証が必要である。

A. 研究目的

超高齢化に向かっているわが国では、「認知症」の予防と対応が地域医療の重要な課題となっている。認知症には、アルツハイマー型認知症、血管性認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭葉型認知症、特発性正常圧水頭症など多数の疾患があるが、いずれの疾患もその発症初期には診断が困難なことが多い。軽度認知機能障害(MCI)という状態があると言われているが、その定義は一般的に「記憶障害はあるが、認知症ではない状態」と言われ、CDR (clinical dementia rating)で0.5と判定される。MCI患者の3割以上が何らかの認知症に進展すると報告されている。したがって、正常認知機能からMCIへの予防策、MCIから認知症への予防対策は、今後、きわめて重要な課題である。

本研究では、鹿児島県奄美大島と京都府丹後半島の住民(50歳～65歳未満)を対象に、認知機能・神経所見を中心とした健診および予防的介入を行い、MCIから認知症への進展予防のための生活習慣を含めた行動変容を促すことを目的とする。

B. 研究方法

1. 対象

奄美大島 K 町(人口 6,005 人)と丹後半島北部の I 町(人口 2,421 人)と M 市 F 地区(人口 1,876 人)の 60 歳以上 65 歳未満の地域住民(K 町 554 人、I 町 230 人、F 地区 177 人)を対象に以下の検討を行った。①問診、Cornell Medical Index、②認知機能評価：Raven's Matrices、Rey-Osterrieth complex figure test、Word Fluency Test、数唱、符号問題(I 町のみ)、MMSE。③神経内科専門医による神経診察、④必要に応じて、頭部単純 CT 検査または頭部 MRI(二次健診)、⑤認知症の講義および⑥簡易式臨床的認知症重症度評価(簡易式 CDR)(I 町と M 市 F 地区のみ)。⑦栄養調査およびロコモ度テスト(I 町と M 市 F 地区のみ)。認知機能の判定は、低下：MMSE 20 以下/MMSE 以外の 5 検査項目で 3 項目以上低下、軽度低下：MMSE 21～23 点/MMSE 以外の 5 検査項目で 2 項目以上低下、判定保留：MMSE 24 点/MMSE 以外の 5 検査項目で 1 項目だけ低下、正常：MMSE 25 以上/MMSE 以外の 5 検査項目で低下項目なしとした。複数回受診者に関しては、直近のデータを用いて解析した。

2. 方法

- 1) 平成26年7月19, 20日(奄美大島K町)、10月12日、11月3日(M市F地区)、11月23、24日(I町)。医師26名(延べ数)、臨床心理検査担当4名、管理栄養士4名、検診補助者3名で以下の検査を行った。
- 2) 問診:既往歴、合併症など
- 3) 神経心理検査:Raven's Matrices(視覚認知/遂行機能)、Rey-Osterrieth complex figure test(記憶)、Word Fluency Test(言語機能)、数唱(記憶、注意)、符号問題(複雑注意能力)、MMSE(総合認知機能)(表1)。
- 4) 神経内科専門医による神経診察(保険適応となっている神学的診察に準じる)と身体測定(身長、体重、血圧など)
- 5) 頭部単純CT検査(必要に応じて)
- 6) 認知症の予防介入
- 7) 上記の検査・診察終了前または後に5~6名のグループに分けて、認知症予防の動機付けを目的として、認知症の概要、生活習慣と認知症の関係、認知機能訓練の概要、認知症患者の介護負担、介護者の心理ケア等についての講義を日本認知症学会専門医と臨床心理士が行った。
- 8) 認知症の判定は、われわれが作成した暫定的認知機能判断基準(暫定基準)で行った(表2)。
- 9) I町およびM市F地区では簡易臨床認知症スケール日本語版(簡易CDR-J)を用いて評価した。
- 10) I町およびM市F地区では、体力測定、栄養調査を行った。
- 11) データ解析はPASW Statistics 17.0で行った。

(倫理面への配慮)

本研究は「疫学研究に関する倫理指針」を遵守して行っている。本研究は京都府立医科大学倫理委員会での研究実施の承認を受けており(C-691およびERB-G-21)、調査の対象者全員からインフォームドコンセントを得た。

C. 研究結果

健診参加者はK町は総計192名であり、初回参加時年齢65歳以上を除く83名(男40名、女43名)について解析した。I町の参加者は43名(男22名、女21名)、M市F地

区28名(男15名、女13名)であった。

K町の検診受診者の背景を表3に示す。解析した全例に明かな神経学的異常を認めなかった。神経心理検査の結果を表3に示す。平均値は全ての項目で正常範囲内であった。符号問題と教育歴に相関が見られた。

MMSEのみによる認知機能の判定では、MMSE23点以下は2名(男1:女1)であった。われわれが設定した暫定的認知機能判断基準では、低下3名(全例男性)、軽度低下12名(男5:女7)、正常32名(男13:女19)、保留36名(男19:女17)となった。85名の頭部CT所見には明かな脳萎縮を認めなかった。したがって、少なくとも「低下」+「軽度低下」の15名(18%)にMCIが疑われた。

一方、I町、F地区では、MMSE23点以下は3%であったが、簡易式CDRは0.5以下が56%とかなり高率であり、その有効性が課題として残った。

I町およびM市F地区での体力測定では、握力、長座体前屈、立ち上がりテスト、2ステップテストにおいて、約半数が「やや低い」または「改善が必要」と判定された(図1)。栄養調査では、平均の塩分とタンパク質の摂取が摂取基準を上回っていた(表4)。

D. 考察

われわれが作成した神経心理検査バッテリーは、認知症のスクリーニングとして一般的に行われているMMSEでは検出できない早期の注意・遂行機能の低下を検出することが可能であり、地域住民の認知機能を評価する上で有用であると考えられた。しかし、I町およびM市F地区で使用した簡易式CDRに関しては、CDR0.5以上と判定された受診が合計50%以上になっており、再検討が必要であると考える。

今後、栄養および運動などの生活習慣と認知機能変化との関連を明らかにしたい。本健診の長期縦断研究と認知症予防介入により、「正常→MCI」、「MCI→認知症」への進行予防を目指す。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

Kasai T, Tokuda T, Ishii R, Ishigami N, Tsuboi Y, Nakagawa M, Mizuno T, El-Agnaf OM. Increased α -synuclein levels in the cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. J Neurol. 2014 Jun;261(6):1203-9

Kuriyama N, Mizuno T, Kita M, Yamada K, Ozaki E, Matsumoto S, Takada A, Watanabe A, Kasai T, Nagakane Y, Mitani S, Matsui D, Watanabe I, Takeda K, Nakagawa M, Watanabe Y. TGF- β 1 is associated with the progression of intracranial deep white matter lesions: a pilot study with 5 years of magnetic resonance imaging follow-up. Neurol Res. 36(1):47-52, 2014.

松井善也、近藤正樹、友永 慶、堀井基行、中川正法。着衣障害を呈した症例への作業療法。作業療法、33(2):172-180, 2014

学会発表

1. 五影昌弘, 徳田隆彦, 近藤正樹, 中川正法, 栗山長門, 松島成典, 中西裕智, 水野敏樹.
特発性正常圧水頭症とアルツハイマー病におけるPIB-PET所見の検討.
第15回日本正常圧水頭症学会. 2014年2月1日;大阪.
2. 近藤正樹, 徳田隆彦, 五影昌弘, 中川正法, 栗山長門, 松島成典, 中西裕智, 水野敏樹.
特発性正常圧水頭症におけるPIB集積の特徴についての検討.
第54回日本神経学会学術大会. 2014年5月21日;福岡.
3. 近藤正樹, 中川正法, 水野敏樹.
臨床的に脳血管性認知症と診断され

た症例の11C-PIB集積の検討.
第56回日本老年医学会学術集会.
2014年6月13日;福岡.

4. 近藤正樹, 大石陽子, 松島成典, 中西裕智, 中川正法, 水野敏樹.
脳血管性認知症例のPIB集積分布と脳血流低下, 認知機能の検討.
第5回日本血管性認知障害研究会.
2014年8月23日;京都.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

(研究協力者)

医師:

中川正法、徳田隆彦、近藤正樹、山口達之、丹羽文俊、尾原知行、五影昌弘、竹脇大貴、松浦 啓、駒井清太郎.

保健師:

山崎千鶴子

臨床心理士:

大石陽子、上西祐輝、岩淵史典、山本睦美

管理栄養士:

桜本真奈

秘書:

岡田記代 山崎広美

(京都府立医科大学神経内科・老年内科)

木野田 茂

(奄美市笠利診療所)

岡本 恵

(京都第一赤十字病院)

表 1. 神経心理検査記録用紙

氏名：	年齢：	歳	生年月日：	年	月	日
実施日：	年	月	日			
利き手：	教育歴：		実施者：			
1. Raven' s Matrices：	() / 36		(詳細別紙)	5分		
2. Rey-Osterrieth complex figure test			(描画別紙)	5分		
模写	() /36					
遅延再生 (3分後)	() /36					
3. Word Fluency Test			(詳細別紙)	3分		
動物の名前：	() 個/分					
“た”で始まる言葉：	() 個/分					
4. 数唱			(詳細別紙)	3分		
順唱：	() 桁	逆唱：	() 桁			
5. 符号問題 (90秒間)			(詳細別紙)	2分		
	() 点					
6. MMSE	() / 30		(詳細別紙)	10分		
				合計	30 ~50分	

表 2. 暫定的認知機能判断基準

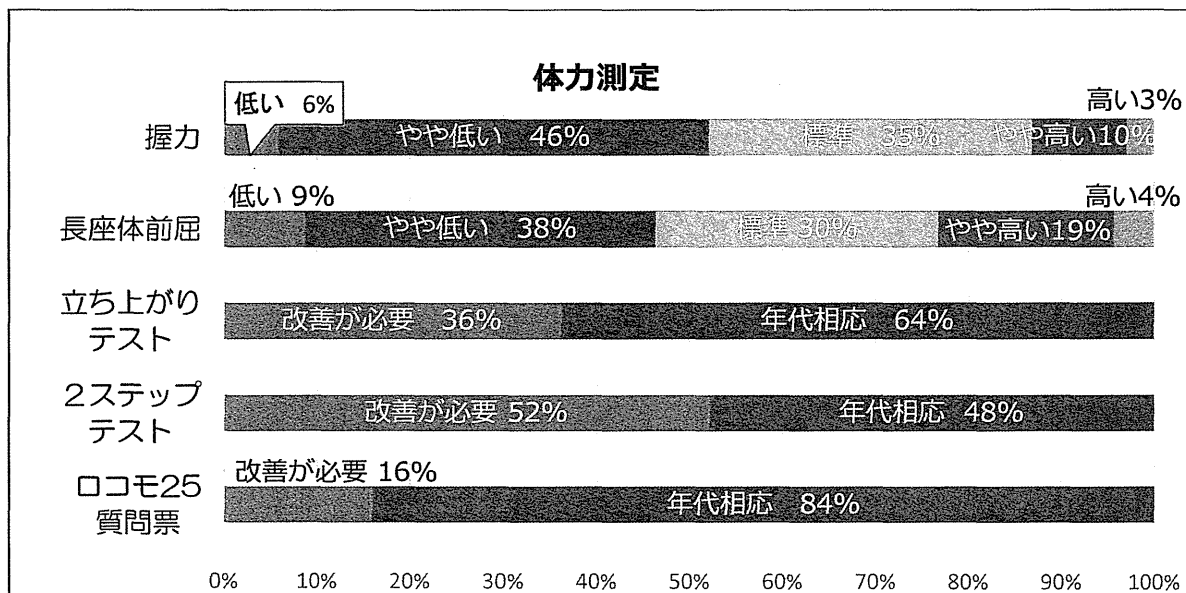
低下：	MMSE 20以下
	もしくは MMSE以外の5検査項目中3項目以上で低下あり
軽度低下：	MMSE 21~23
	もしくは MMSE以外の5検査項目中2項目以上で低下あり
判定保留：	MMSE 24
	もしくは MMSE以外の5検査項目で1項目だけ低下あり
正常：	MMSE 25以上
	かつMMSE以外の5検査項目で低下なし

5項目：数唱、符号問題、Raven' s Matrices、Word Fluency Test
Rey-Osterrieth complex figure test

表 3. K町受診者の神経心理検査のまとめ

		全 83 名			男性 40 名			女性 43 名		
		mean	±	SD	mean	±	SD	mean	±	SD
MMSE		28.2	±	2.1	29.7	±	3.5	26.7	±	2.3
Raven		31.3	±	3.3	33.2	±	4.5	30.1	±	2.8
Rey	模写	35.0	±	2.1	35.8	±	4.2	35.1	±	1.3
	遅延再生	22.2	±	5.9	24.4	±	6.1	21.1	±	4.8
WFT	動物	16.6	±	4.0	17.2	±	4.2	16.7	±	3.7
	「た」	7.5	±	3.0	8.8	±	3.0	7.0	±	2.9
数唱	順唱	5.8	±	1.2	6.3	±	1.3	5.3	±	1.2
	逆唱	4.2	±	1.0	4.5	±	1.1	3.9	±	1.0
符号問題		53.8	±	11.8	60.6	±	12.4	48.4	±	10.9

図 1. I町およびM市F地区の体力測定結果



実施者数 : 69 名 (男性 36 名 女性 33 名) 平均年齢±標準偏差 : 63.9 歳±4.85 歳

表4. 1日当たりの栄養摂取量（男女別）

男性	たんぱく質	脂質	炭水化物	食塩	カルシウム
	g	%エネルギー	%エネルギー	g	mg
平均±標準偏差	77±23.89	23.7±8.49	54.3±10.95	10.5±2.62	473±266
食事摂取基準	50	20以上25未満	50以上70未満	9.0未満	600

回答者数 37名、平均年齢±標準偏差：63.5歳±4.38歳

女性	たんぱく質	脂質	炭水化物	食塩	カルシウム (50~69歳)	カルシウム (70歳以上)
	g	%エネルギー	%エネルギー	g	mg	mg
平均±標準偏差	66±17.05	25.6±6.82	57.8±8.63	9.1±2.00	531±227	508±201
食事摂取基準	40	20以上25未満	50以上70未満	7.5未満	550	500

回答者数 34名、平均年齢±標準偏差：64.8歳±6.05歳