

厚生労働科学研究費補助金（認知症政策研究事業）

分担研究報告書

データベースの構築

研究代表者 土井 剛彦

国立長寿医療研究センター予防老年学研究部 室長

研究要旨

本研究は、認知症の危険因子である聴覚（難聴）に着目し、65～74歳の高齢者を対象として、聴覚認知検査データベース構築のための調査（高齢者機能健診）を実施し、2,154名が参加した。除外基準より解析の対象は1,989名（平均年齢72.3歳、男性37.8%）であった。聴覚認知検査は、60歳代より70歳代で低下していたことから、加齢による影響があると考えられた。また、聴覚認知検査結果と認知機能低下は有意に関連しており、年齢・性別・教育歴にて調整した解析においても関連性が示された。来年度については、データベースをさらに拡充するとともに、検査内容ならびに認知機能との関連を精査していくこととする。

A. 研究目的

認知症の危険因子として、生活習慣病や身体不活動が広く知られてきたが、難聴もその一つとして認識されつつある (Livingston G, et al. Lancet 2017)。そのため、聴覚も認知症のリスク評価を行う場合に考慮すべき要因の一つであると考えられるが、認知症のリスク評価として位置づけられた聴覚に関連する評価方法は検討されていない。高齢期においては加齢に伴い聴力は低下するため、認知症のリスク評価を行うためには聴力そのものの評価ではなく、認知的負荷をある程度かけられるものが望ましいと考えられる。実際、認知機能以外のリス

ク評価方法の一つに身体機能の評価に注目が集まっているが、単純な身体機能評価だけでなく、認知的要求度の高い認知課題と運動課題を組み合わせた評価方法が認知症のリスク評価として適していると報告された (Montero-Odasso MM, et al., JAMA Neurol. 2017)。本研究では、簡便な認知症のリスク評価の開発のために聴覚に着目した検査の開発を行い、高齢者4,000名の聴覚認知検査と認知機能検査のデータベースを作成することを目的とした。2018年度においては、第一次調査として、2,000名のデータベース構築に向けて調査をし、認知機能との関連性を検討した。

B. 研究方法

1. 対象者

本研究は前期高齢者（65～74 歳）を対象に、データベース構築のための調査（高齢者機能健診）を実施した。今年度は、6,545 名に調査の案内を送付し、2,154 名が参加した。除外基準は、純音聴力検査ですべてに応答がなかった者、認知症の診断がある者、基本的 ADL の低下および要介護認定を受けている者とした。

2. 測定項目

聴覚に関する測定項目は、純音聴力検査（1000Hz、4000Hz にて左右 3 回ずつ）および 2 種類の聴覚認知検査とした。なお、本検査の詳細な内容については、分担研究報告書（聴覚認知検査方法の開発：島田、李）に記載した通りである。その他の本調査の測定項目として、認知機能はタブレット型 PC を用いた評価ツールである National Center for Geriatrics and Gerontology-Functional Assessment Tool（NCGG-FAT）を用いて評価した。NCGG-FAT により、単語の記憶（即時再認課題および遅延再生課題）、注意機能（Trail-Making Test Part A）、遂行機能（Trail-Making Test Part B）、情報処理速度（Symbol Digit Substitution Task）を評価した。年齢と教育歴を考慮した参照値に対し、各項目において平均値から 1.5 標準偏差以上の機能低下がみとめられた場合に、認知機能低下ありと判定した。また、認知機能低下が一つの場合を Single、複数の場合を Multiple とした。

聴覚認知検査の内容は、同一カテゴリ（主カテゴリ）の単語の中に異なるカテゴリ（干渉カテゴリ）の単語が出てきた場合に、画面のボタンを押して反応する課題を用いた（検査 1）。さらに、検査 2 として、検査 1 と同様の課題を行いつつ、干渉カテゴリとして出てきた単語の個数を回答する課題を追加した。検査 1、2 それぞれにおいて、主カテゴリを主カテゴリであると正答した率（正解の正答率）、および干渉カテゴリを干渉カテゴリであると正答した率（不正解の正答率）を算出した。なお、課題内容の理解を得たうえで実施するために、検査の前には練習を行い、練習をやり直すことが可能な設定とした。

3. 統計学的検討

聴覚認知検査における各検査値の正答率の分布を全体および年代ごと（60 歳代、70 歳代）に示した。また、NCGG-FAT を用いて評価した認知機能検査において、認知機能の低下の有無により聴覚認知検査の結果を対応のない t 検定および χ^2 二乗検定にて比較した。さらに、認知機能低下の領域が単一（Single）の場合と、多領域（Multiple）に分類した場合、差が生じるのかどうかを分散分析および χ^2 二乗検定にて比較し、post hoc 検定として、Dunnett 分析および残差分析を実施した（認知機能低下なし群を参照）。最後に、認知機能の低下の有無に対して、検査 1、検査 2 から得られる各指標が関連しているのかを検証するために、

認知機能の低下の有無を従属変数としてロジスティック回帰分析を実施した。検査1、検査2から得られる各指標については、100%正答かどうかの2値に分類し、それぞれ別々のモデルに独立変数として投入した。調整モデルにおける共変量は、年齢、性別、教育歴とした。統計学的有意水準は5%とした。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言に沿って計画され、国立長寿医療研究センター倫理・利益相反委員会の承認を得て実施した。対象者には、本研究の主旨および目的を口頭と書面にて説明し、同意を得た。

C. 研究結果

機能健診に参加した2,154名のうち、2,107名が聴覚認知検査および認知機能検査を完遂し、除外基準に該当した者を除く1,989名(平均年齢72.3歳、男性37.8%)が解析の対象となった。聴覚認知検査における検査1正解の正答率は、 94.61 ± 13.03 、検査1不正解の正答率、 77.92 ± 32.80 、検査2の正解の正答率は 95.36 ± 11.87 、検査2の不正解の正答率は 84.60 ± 28.00 であった(図1)。また、年齢による影響を検討するために、65歳から69歳と70歳から74歳に群分けを実施し、各正答率を比較した。70歳から74歳の結果が低い傾向にあり、検査1の正解の正答率($p=0.036$)、検査2の正解の正答率($p=0.024$)、検査

2の不正解の正答率($p=0.008$)において有意に低値を示した。検査1の不正解の正答率においては、有意ではないものの、同様に70歳から74歳において低値を示した($p=0.064$)。

認知機能の低下の有無によって、各正答率および検査2における干渉カテゴリ一個数の選択問題の正答率を比較した(表1)。検査1については不正解の正答率、検査2については正解の正答率、不正解の正答率においては有意な群間差がみられ、認知機能の低下に伴い低値を示した。選択問題の正答率についても同様に有意な差がみられた。また、認知機能の単一領域が低下している群(Single)、および多領域(Multiple)が低下している群に分けた解析においても、検査1については不正解の正答率、検査2については正解の正答率、不正解の正答率、選択問題の正答者数において有意な群間差が認められた。Post hoc検定(参照:認知機能低下の低下なし群)においては、検査2正解の正答率を除いて、全ての低下群において低下なし群よりも低下している傾向が示唆された。

ロジスティック回帰分析の結果を表2に示す。年齢、性別、教育歴で調整したモデルにおいても、不正解の正答が有意な関連を示した。

D. 考察

本研究において、開発した聴覚認知検査および認知機能検査のデータベースを構築した。今年度においては、

当初の予定を上回る 2,107 名の評価を実施した。聴覚認知検査の検査結果においては、年代によって有意な差が認められた。引き続きデータベースを構築し、年代別の標準値を認知機能検査と同様に示すことで、より有用な指標となりうると考えられる。

認知機能低下の有無において、不正解の正答率はいずれも有意な差がみられたため、本検査の構成要素の中でも、干渉カテゴリーを正しく抽出することができるか、ということが認知機能低下とより強い関連を有していると考えられる。これらの結果は、年齢、性別、教育歴で調整したロジスティック回帰分析においても同様の傾向を示したため、開発した本検査が有用な一次スクリーニング検査となりうると考えられる。同様に音声指示にもとづいて行われる課題遂行に記憶を要する課題として、Paced Auditory Serial Addition Task がある。このテストでは、ランダムに読み上げられる 1 から 9 の数字（音）を 1 回ずつ足し算していくという課題の正確性を評価するもので、足し算が行われている間に次の数字が示されるため、計算をしながらも、すぐ前に示された数字を覚え、かつ次の数字を聴き取ることが求められる。この評価においては、頭部外傷 (Nikravesh M, et, al., Med J Islam Repub Iran. 2017)、多発性硬化症 (Ozakbas S, et, al., Clin Neurol Neurosurg. 2016)、パーキンソン病患者 (Dujardin K, et, al., Cortex. 2007) にみられる認知機能低下と関連することが報告された。本研究対象者は神経変性疾患を有するものは除外して

おり、対象者属性が異なるため、完全に比較することは困難であるが、聴覚による課題入力、遂行時に認知課題を付加的に実施する点が類似しており、本研究で用いた聴覚認知検査についても認知機能との関連性が認められたと考えられる。さらに、先行研究において、軽度認知障害 (mild cognitive impairment : MCI) を有する高齢者 45 名 (平均年齢 73.7±6.8 歳) と非 MCI 高齢者 34 名 (平均年齢 70.6±5.8 歳) を比較したところ、競合する音響信号の知覚およびいくつかテンポ知覚において、MCI 高齢者が低下傾向にあることが示唆された (Edwards JD, et, al., J Speech Lang Hear Res. 2017)。つまり、認知機能が低下すると聴覚処理を要する認知課題においても低下することが考えられるため、単純な認知機能検査よりも聴覚を要する認知機能検査は、認知機能低下との関連性が高いことが推察され、本研究においても、その仮説を支持する結果が得られたと考えられる。また、本研究においては、聴覚認知検査の点数を各検査の構成要素別に示したうえで認知機能との関連性を示した。次年度においても、継続してデータベースの構築を進め、認知症のリスク評価として最適な内容ならびにスコア化を行うことが求められる。

E. 結論

本研究において、開発した聴覚認知検査について、検査の構成要素別に正答率を示

した。また、各検査の正答率が認知機能の低下と有意な関連性を示し、本検査が認知症の早期発見のためのスクリーニングツールとなる可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shimada H, **Doi T**, Lee S, Makizako H. Reversible predictors of reversion from mild cognitive impairment to normal cognition: a 4-year longitudinal study. *Alzheimers Res Ther*, 11(1): 24, 2019.
- 2) Kurita S, **Doi T**, Tsutsumimoto K, Hotta R, Nakakubo S, Kim M, Shimada H. Cognitive activity in a sitting position is protectively associated with cognitive impairment among older adults. *Geriatr Gerontol Int*, 19(2): 98-102, 2019.
- 3) Ishii H, Makizako H, **Doi T**, Tsutsumimoto K, Shimada H. Associations of Skeletal Muscle Mass, Lower-Extremity Functioning, and Cognitive Impairment in Community-Dwelling Older People in Japan. *J Nutr Health Aging*, 23(1): 35-41, 2019.
- 4) Tsutsumimoto K, **Doi T**, Makizako H, Hotta R, Nakakubo S, Makino K, Suzuki T, Shimada H. Cognitive Frailty is Associated with Fall-Related Fracture among Older People. *J Nutr Health Aging*, 22(10): 1216-1220, 2018.
- 5) Shimada H, Makizako H, Lee S, **Doi T**, Lee S. Lifestyle activities and the risk of dementia in older Japanese adults. *Geriatr Gerontol Int*, 18(10): 1491-1496, 2018.
- 6) Shimada H, **Doi T**, Lee S, Makizako H,

Chen LK, Arai H. Cognitive Frailty Predicts Incident Dementia among Community-Dwelling Older People. *J Clin Med*, 7(9): 250, 2018.

2. 学会発表

- 1) 土井剛彦.認知症予防を目指すーコグニサイズー, 第5回日本地域理学療法学会学術大会, 横浜市, 2018年12月9日.

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

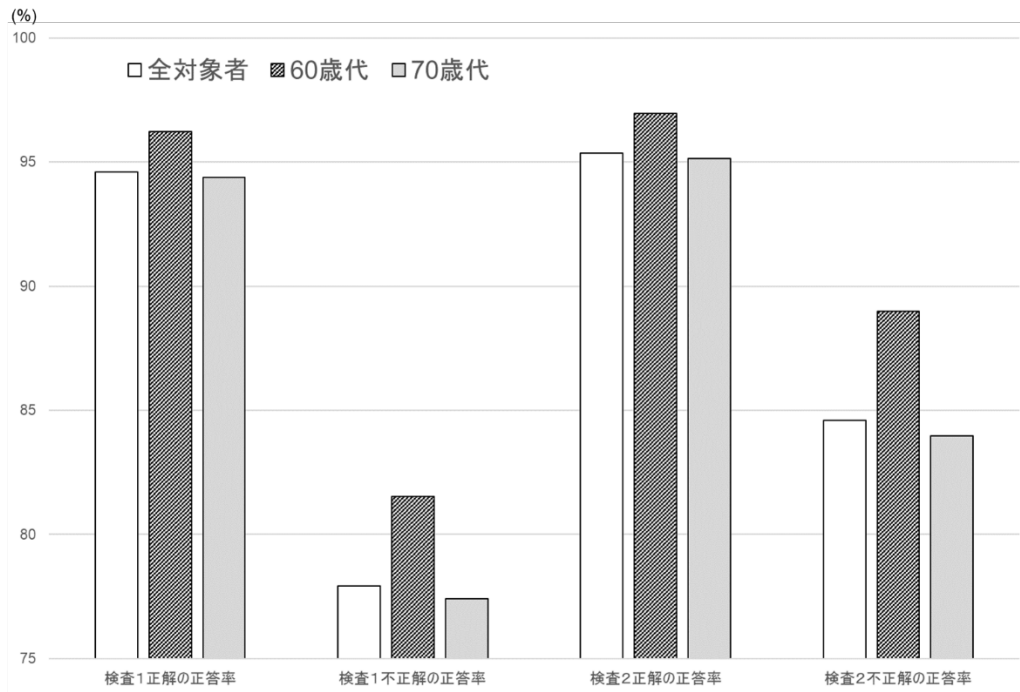


図1 年代における聴覚検査の平均値の差

表1 認知機能低下の有無および認知機能低下の分類による聴覚認知検査の平均値の差

	認知機能低下の有無			認知機能低下の分類			
	低下なし (n=1710)	低下あり (n=279)	p	低下なし (n=1710)	Single (n=212)	Multiple (n=67)	p
検査1							
正解の正答率, %	94.71 ± 12.90	93.98 ± 13.79	0.386	94.71 ± 12.90	94.10 ± 14.43	93.58 ± 11.64	0.660
不正解の正答率, %	80.00 ± 31.44	65.16 ± 37.77	< 0.001	80.00 ± 31.44	69.43 ± 36.81**	51.64 ± 37.84**	< 0.001
検査2							
正解の正答率, %	95.58 ± 11.71	94.01 ± 12.74	0.040	95.58 ± 11.71	95.09 ± 10.86	90.60 ± 17.05**	0.003
不正解の正答率, %	86.62 ± 25.82	72.19 ± 36.43	< 0.001	86.62 ± 25.82	75.94 ± 35.17**	60.30 ± 38.06**	< 0.001
選択問題の正答者数, 人数	988 (57.8)	115 (41.2)	< 0.001	988 (57.8)	95 (44.8)†	20 (29.9)†	< 0.001

値 ± 標準偏差、人数 (%)

対応のないt検定、またはX²二乗検定を実施し、認知機能低下の分類についてはpost hoc検定として残差検定 (* p<0.05, ** p<0.01)、Dunnettの検定 († p<0.05, †p<0.01)を低下なし群を参照として実施した。

表2 認知機能低下の有無と聴覚認知検査との関連(ロジスティック回帰分析)

	調整なしモデル			調整ありモデル		
	OR	(95%CI)	p	OR	(95%CI)	p
検査1 正解の正答率	1.10	(0.83 - 1.45)	0.523	1.07	(0.81 - 1.42)	0.619
検査1 不正解の正答率	2.13	(1.64 - 2.76)	<0.001	2.06	(1.59 - 2.68)	<0.001
検査2 正解の正答率	1.42	(1.08 - 1.88)	0.012	1.38	(1.04 - 1.82)	0.024
検査2 不正解の正答率	2.14	(1.65 - 2.76)	<0.001	2.06	(1.59 - 2.68)	<0.001
検査2 異なる単語数のカウント	1.95	(1.51 - 2.52)	<0.001	1.89	(1.46 - 2.45)	<0.001

認知機能低下については、各認知機能検査項目(単語の記憶、TMT-A,TMT-B,SDST)において、1.5SD超低下が1検査以上あった場合、認知機能低下と定義した。各項目を独立変数として個別に投入して解析を実施した。調整モデルにおいても、各項目を個別に独立変数として投入したうえで、共変量(年齢、性別、教育歴)にて調整を実施した。

OR, odds ratio; CI, confidential interval; TMT-A, Trail Making Test part A; TMT-B, Trail Making Test part B; SDST, Symbol Digit Substitution Task