<原 著>

アルツハイマー型痴呆に関する患者対照研究

新野 直明 飯島 節* 溝口 環*
江藤 文夫** 折茂 肇*

<要 約> アルツハイマー型痴呆の危険要因を探る目的で、学歴、職歴、健康習慣、食習慣、趣味、ライフイベント、既往歴、家族歴などの多数の要因とアルツハイマー型痴呆の関係について、患者対照研究をおこなった。調査対象は、臨床的にアルツハイマー型痴呆と診断された患者群31名（男性11名、女性20名、平均年齢 75.8 ± 7.4 歳）、病院対照群32名（男性16名、女性16名、平均年齢 75.4 ± 6.9 歳）、地域対照群373名（男性183名、女性190名、平均年齢 74.1 ± 6.6 歳）で、全対象者について、その近親者に質問表にもどづく面接をおこない情報を収集した。

各要因相互の影響を考慮した結果、病院対照群を対照とした場合と地域対照群を対照とした場合の両方においてアルツハイマー型痴呆と有意な関連がみられた要因は、「糖分をひかえる」であり、その習慣がない場合に痴呆が多い傾向が認められた。他の要因については、2つの患者対照研究の両方で有意なオッズ比を示すものではなく、今回の調査では、アルツハイマー型痴呆との関連は確認できなかった。

Key words : 患者対照研究, アルツハイマー型痴呆, 危険要因

緒 言

我が国では、かつて経験したことのない超高齢化社会の到来により、老年期痴呆患者が急増することが予想されている。推計患者数は、2015年には1985年の3倍以上の約185万人になると言われている¹⁾。アルツハイマー型痴呆は、この老年期痴呆の最も重要な原因疾患の一つであるが、今のところその原因は不明であり、有効な予防法や治療法が確立されていない²⁾。そのため、アルツハイマー型痴呆の発症の危険性を高める要因（危険要因）を調べ、その病因解明や予防法の開発に役立てようとする研究が注目され、近年欧米では盛んに実施されるようになった。日本においても、同種の研究はいくつか行われているもののその数は少なく、この問題に関して十分な情報が集積されているとはいえない³⁾。

本研究では、このアルツハイマー型痴呆の危険要因を探る目的で、学歴、健康習慣、食習慣、趣味などの広くライフスタイルに関連する要因に、既往歴、家族歴などを加えた多数の要因とアルツハイマー型痴呆と

の関係について検討を加えた。

対象と方法

対象：1989年4月から7月の間に東大病院老人科を受診した患者の中で、臨床的にアルツハイマー型痴呆と診断された人を患者群とした。具体的には、National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) の診断基準⁴⁾にて probable AD, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd edition-revised (DSM-III-R) にて⁵⁾ Alzheimer type dementia とされ、Hachinski の虚血スコア⁶⁾が4点以下の者をアルツハイマー型痴呆とした。

患者群は、全例にCTスキャン、脳波検査を実施し、最低3ヵ月以上の観察期間の後に診断した。

また同時期に同科を受診した患者の中で、痴呆がないと判定された人を病院対照群、某企業の一般顧客および退職者の中で健康上大きな問題なく日常生活を営む地域在住の人を地域対照群とした。なお、各群の年齢に大きな差が生じないように、調査対象者は、60歳以上に限定した。

調査方法・項目：患者群では対象者本人から情報を得るのが難しいこと、患者群と対照群の情報源が一致するのが望ましいことなどを考慮し、全対象者につい

N. Niino : 昭和大学医学部衛生学

* S. Iijima, T. Mizoguchi, H. Orimo : 東京大学医学部老年病学

** F. Eto : 東京大学医学部リハビリテーション部

受付日：1990. 3. 7, 採用日：1990. 4. 12

てその近親者に対し、質問表にもどづく面接調査を行った。

調査項目は、以下のとおりである。

1) 性、年齢、出生地、出生順位、出生時の母親の年齢、学歴、職歴、同居者。

2) 健康習慣：運動、睡眠時間、喫煙、飲酒、肥満。

3) 食習慣：朝食・間食の摂取・食事の規則性、食量、塩分・糖分・脂肪類・海草類・魚肉・野菜の摂取、誰と食事をしたか、など13項目。

4) 趣味：スポーツ、音楽・文芸・美術の創作や鑑賞、映画、手芸、工作、園芸、ゲーム(碁、将棋など)、その他のけいこごと、釣り、ドライブ、旅行などの18項目の趣味の有無と実施頻度。

5) ライフイベント：配偶者・近親者・友人などの病气や死、離婚、定年、子供の独立、引越し、独居、入院、長期通院など20項目の有無。

6) 身体状況：視力障害、聴力障害、義歯不全、身体機能障害(歩行障害、片麻痺など)の有無、使用薬剤の有無と種類。

7) その他：既往歴(頭部外傷、呼吸器疾患、高血圧、糖尿病、脳血管疾患、悪性腫瘍、痴呆以外の精神疾患)、家族歴(ぼけ、ダウン症、脳血管疾患、悪性腫瘍、痴呆以外の精神疾患)、手術・輸血・全身麻酔の経験の有無。

面接対象者は、患者群については痴呆発症前10年間に、対照群については調査前10年間に調査対象者と同居経験のある近親者とした。調査項目の2)~6)に関しては、患者群では痴呆発症前10年間、対照群では調査前10年間のことを対象に回答を求めた。

分析方法：最初に、調査をした各要因について、患者群と対照群の間で回答の分布を単純に比較し、各要因とアルツハイマー型痴呆の関連の強さを示すオッズ比を求めた。ついで、このとき統計学的に有意なオッズ比の得られた要因に性、年齢を加えた要因について、STEPWISE LOGISTIC REGRESSION ANALYSISを用いて、他の要因の影響を考慮した場合のアルツハイマー型痴呆との関連の強さを調べた。

結 果

調査が実施できたのは、患者群32名、病院対照群34名、地域対照群380名であった。しかし、この中には、面接対象者が、前記の条件を満たさない人が含まれていたため、最終的に患者群は31名(男性11名、女性20名、平均年齢 75.8 ± 7.4 歳)となった。また、病院対照

群は32名(男性16名、女性16名、平均年齢 75.4 ± 6.9 歳)、地域対照群は373名(男性183名、女性190名、平均年齢 74.1 ± 6.6 歳)であった。各群の性比、平均年齢には有意な差は認められなかった。

面接対象者の調査対象者に対する関係の内訳は、患者群では配偶者48%、子供(義理の子供も含む)42%、孫3%、その他の親族7%であった。また、病院対照群では、配偶者59%、子供41%、孫とその他の親族0%、地域対照群では配偶者35%、子供62%、孫1%、その他の親族2%であった。

患者群と病院対照群、患者群と地域対照群の間で回答の分布を単純に比較分析した際に、5%水準でアルツハイマー型痴呆の有無と有意に関連した要因を表1に示した。いずれの場合も複数の要因がアルツハイマー型痴呆と有意に関連したが、これらの要因の中には相互の関連が予想されるものが含まれていた。たとえば、地域対照群を対照とした場合の「入院」「身体機能障害」「各種疾患の既往歴」「手術」「輸血」「全身麻酔」などの各要因は、互いに影響し合う可能性が高いと思われた。そこで、表1の要因に性、年齢を加えた各要因について、STEPWISE LOGISTIC REGRESSION ANALYSISを用いて、他の要因の影響を考慮した場合のアルツハイマー型痴呆との関連の強さを調べた。

その結果、5%水準でアルツハイマー型痴呆の有無と有意に関連した要因は、病院対照群を対照とした場合には、「腹8分目を心がける」「糖分をひかえる」「長期通院」の3要因であった(表2)。また、地域対照群を対照とした場合には、「海草類を食べる」「呼吸器疾患の既往歴」「身体機能障害」「けいこごと」「頭部外傷の既往歴」「糖分をひかえる」の6要因であった(表2)。最終的に、2つの患者対照研究の両方においてアルツハイマー型痴呆と有意な関連がみられた要因は、「糖分をひかえる」のみであり、その習慣がない場合に痴呆が多い傾向が認められた。

なお、調査した各要因の中で、「出生時の母親の年齢」については、いずれの群においても不明という回答が95%以上であったため、今回の分析の対象から除外した。

考 察

今回の調査で、アルツハイマー型痴呆との有意な関連が指摘されたのは、「糖分をひかえる」という食習慣に関する要因のみであり、痴呆患者にその習慣のな

表1 アルツハイマー型痴呆と有意に関係する要因

病院対照群を対照とした場合			地域対照群を対照とした場合		
要 因	オッズ比	95%信頼区間	要 因	オッズ比	95%信頼区間
間食ひかえる ^a	3.1	1.1-8.9	間食ひかえる ^a	2.4	1.1-5.4
腹 8 分目心がける ^a	4.1	1.4-11.6	腹 8 分目心がける ^a	4.9	2.3-10.5
栄養偏らない ^a	3.6	1.3-10.6	栄養偏らない ^a	3.2	1.5-6.7
糖分ひかえる ^a	5.0	1.7-15.0	糖分ひかえる ^a	3.8	1.6-9.0
海草類食べる ^a	3.1	1.1-8.8	海草類食べる ^a	3.3	1.6-6.9
野菜食べる ^a	5.1	1.4-18.0	野菜食べる ^a	3.2	1.5-6.9
脂肪ひかえる	3.5	1.2-10.1	スポーツ ^b	3.2	1.3-7.5
文芸作品創作 ^b	10.0	1.2-85.6	けいこごと ^b	0.4	0.2-0.8
長期通院 ^c	0.1	0.0-0.3	一人暮らし ^c	4.0	1.2-12.8
			入院 ^c	2.8	1.3-6.0
			義歯不全 ^c	3.1	1.4-6.8
			身体機能障害 ^c	7.0	2.9-16.5
			頭部外傷既往 ^d	3.8	1.3-10.9
			呼吸器疾患既往 ^d	5.0	2.2-11.4
			がん既往 ^d	6.1	1.1-33.4
			精神疾患既往 ^d	14.9	2.0-110.3
			ぼけ家族歴 ^d	6.0	2.5-14.3
			がん家族歴 ^d	5.6	2.6-12.3
			精神疾患家族歴 ^d	14.6	2.8-76.2
			外科手術 ^d	3.1	1.5-6.8
			輸血 ^d	4.3	1.7-10.8
			全身麻酔 ^d	3.4	1.4-8.3

a～d：各要因は以下の場合に要因有りとして、オッズ比を計算した。

- a. その習慣がなかった場合
- b. その行動が月 1 回未満であった場合
- c. その体験があった場合
- d. その既往歴、家族歴などがあった場合

表2 他の要因の影響を考慮した場合にアルツハイマー型痴呆と有意に関係する要因

病院対照群を対照とした場合			地域対照群を対照とした場合		
要 因	オッズ比	95%信頼区間	要 因	オッズ比	95%信頼区間
糖分ひかえる ^a	7.2	1.2-42.1	糖分ひかえる ^a	12.0	1.4-102.1
腹 8 分目心がける ^a	5.1	1.1-24.5	海草類食べる ^a	16.7	2.7-104.2
長期通院 ^c	0.1	0.0-0.2	けいこごと ^b	0.1	0.0-0.4
			身体機能障害 ^c	41.9	4.8-362.9
			頭部外傷既往 ^d	23.1	3.1-171.7
			呼吸器疾患既往 ^d	22.2	4.2-116.2

a～d：各要因は以下の場合に要因有りとして、オッズ比を計算した。

- a. その習慣がなかった場合
- b. その行動が月 1 回未満であった場合
- c. その体験があった場合
- d. その既往歴、家族歴などがあった場合

かった者が多いという結果であった。これまでの研究では、アルツハイマー型痴呆と食習慣・食生活との関連について否定的なものもある⁷⁾。しかし、低栄養状態

がアルツハイマー型痴呆の一因となる可能性を論じた報告⁸⁾、痴呆と食生活の関係を示唆する研究⁹⁾などもみられる。特に、手嶋の研究では、アルツハイマー型痴

呆が対照群に比べ、甘いもの、塩からいもの、冷たいものを好み、よく食べた人が多かったという、本研究と部分的に一致する結果が得られている¹⁰⁾。よって、糖分摂取という食習慣が、何らかの形でアルツハイマー型痴呆と係わっている可能性は否定できないと思われる。しかし、アルツハイマー型痴呆と過去の食習慣・食生活との関連についての研究は、まだ十分におこなわれているとはいえない⁹⁾。我々の調査においても、食習慣に関する質問は具体的・定量的ではない。そのため、糖分摂取とアルツハイマー型痴呆に関連するとしても、実際にどのような食品をどの程度摂取すると痴呆の危険性が高いかという点については、論じることができない。また、アルツハイマー型痴呆は発症時期を正確に決定することが難しいため、痴呆発症後に食習慣が乱れた可能性もある。しかし、今回の調査結果からは、この時間的な関係について検討することは困難である。したがって、食習慣とアルツハイマー型痴呆の関係については、ここで結論を出すことは危険であり、今後、食生活指導が痴呆予防に寄与する可能性なども考慮しながら、さらに詳しく検討する必要があるだろう。

「糖分をひかえる」以外の要因については、2つの患者対照研究の両方で有意なオッズ比を示したものはなかった。過去の研究でしばしばアルツハイマー型痴呆との有意な関連を指摘されている「頭部外傷の既往歴」は^{7)11)~13)}、地域対照群と比較した場合は、痴呆と有意な関連を示した。しかし、病院対照群と比較した場合には有意な結果を示さず、selection bias (頭部外傷の既往のある患者が多い病院を調査対照に選んだ)、recall bias (疾患のある老人の親族は、健康な老人の親族より、疾患と関係しそうな過去の出来事に関する記憶が鮮明)などの影響も考えられるため、アルツハイマー型痴呆との関連は確認できないという結果であった。

頭部外傷とアルツハイマー型痴呆の関係については、有意なものはないとする報告もあり^{14)~17)}、また、これまでに外傷の程度を明白にした研究がないという問題点の指摘もある¹⁸⁾。頭部外傷がアルツハイマー型痴呆の危険要因となりうるかという問題についても、今後のさらなる研究が待たれるところである。

今回は、頭部外傷の他にも、これまでの研究でアルツハイマー型痴呆の危険要因の可能性があるとされている、性、家族歴、ダウン症との関連、喫煙、学歴、趣味などのライフスタイルなどについても調べてい

る。しかし、いずれの要因もアルツハイマー型痴呆の有無とは有意な関連を示さなかった。

欧米におけるアルツハイマー型痴呆の危険要因に関する疫学的研究のレビューを書いた Weiler は、その論文の中で、それまでの諸研究の問題点として以下の8つを挙げている¹⁹⁾。1) 調査対象者が少ない。2) 対照群がない、あるいは不十分。3) 診断基準が一定していない。4) 病理所見による診断の裏付けがない。5) 調査対象者が施設に入院・入所している人のみ、あるいは、地域在住の人のみに限定されている。6) アルツハイマー型痴呆以外の疾患を主な調査対象疾患としている。7) 診断基準が十分に信頼できるものではない。8) 危険要因として調べている要因の数が少ない。

本研究では、診断基準を明らかにする、アルツハイマー型痴呆のみを対象疾患とする、地域と病院という2つの対照群を用いる、ライフスタイルに関係する多数の要因について調べるなどという形で、上記の3)、5)、6)、7)、8)の問題点の解決に努めた。しかし、患者群が31名と少ない、対照群が必ずしも偏りのない集団とはいえない、対照群の痴呆の有無についての検討が不十分、病理所見の検討をしていないなど、残された問題点も多い。また、調査方法が、痴呆発症前あるいは調査実施前の10年間のことについて、近親者から回答を求めた retrospective study であるため、回答の妥当性・信頼性に不安がある。特に個人的な趣味や習慣などについては、本人以外わかりにくい部分が多いと思われる。

危険要因の可能性を指摘されている前記の各要因は、いずれも確定的なものではないが、今回の調査で痴呆と有意な関連を示さなかった原因の一つとして、上述した問題点の影響も考えられる。今後の調査においては、これらの問題点の克服に努めることが必要であり、そのためには大規模な prospective study の実施も考えなければならないだろう。

疾患の危険要因を明らかにすることは、その疾患の原因解明に役立ち、ひいては疾患の予防にもつながる。したがって、現在のところ原因不明で予防法もないアルツハイマー型痴呆について、危険要因を調べることはきわめて有意義である。しかし、アルツハイマー型痴呆に関するこれまでの疫学的研究は、有病率や罹患率に関するものが中心で、危険要因に関するものは比較的少なく¹⁹⁾、危険要因の問題は、まだ十分に解明されているとはいえない。今回の研究では、アルツハイマー型痴呆の危険要因を、ライフスタイルに重点を置いて

検討した。調査のデザインにはいくつかの問題点を内在するが、今後アルツハイマー型痴呆の危険要因に関して検討を続けるための基礎的な情報は得られたものと思われる。

本研究は、三井生命保険相互会社の協力を得ておこなった。

文 献

- 1) 厚生統計協会：国民衛生の動向。厚生 の 指 標 36 : 136, 1989.
- 2) 大友英一：老人診療マニュアル。医学書院，東京，1985，p236—237.
- 3) 朝長正徳，柄澤昭秀，三好功峰：老年期痴呆の危険因子。老年期痴呆 4 : 23—35, 1990.
- 4) McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM : Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer's disease. *Neurology* 34 : 939—944, 1984.
- 5) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, (3rd Edition-Revised). American Psychiatric Association, Washington DC, 1987.
- 6) Hachinski VC, Lassen NC, Marshall J : Multi-infarct dementia: A cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet* 2 : 207—210, 1974.
- 7) 近藤喜代太郎，山下 格：アルツハイマー型老年痴呆の危険要因。厚生省痴呆疾患対策調査研究費，昭和63年度研究報告書，p122—129, 1989.
- 8) Abalan F : Alzheimer's disease and malnutrition: A new etiological hypothesis. *Medical Hypotheses* 15 : 385—393, 1984.
- 9) 手嶋登志子：Alzheimer 病の危険因子—食生活・嗜好—。老年期痴呆 4 : 86—92, 1990.
- 10) 手嶋登志子：老年期痴呆患者の包括調査研究(2)—痴呆の型別にみた過去の食生活状況—。関東学院短大論叢74集，p16—34, 1985.
- 11) Heyman A, Wilkinson WE, Stafford JA, Helms MJ, Sigmon AH, Weinberg T : Alzheimer's disease: A study of epidemiological aspects. *Ann Neurol* 15 : 335—341, 1984.
- 12) Mortimer JA, French LR, Hutton JT, Schuman LM : Head injury as a risk factor for Alzheimer's disease. *Neurology* 35 : 264—267, 1985.
- 13) Amaducci LA, Fratiglioni LF, Rocca WA, Fieschi C, Livrea P, Pedone D, et al : Risk factors for clinically diagnosed Alzheimer's disease: A case-control study of an Italian population. *Neurology* 36 : 922—931, 1986.
- 14) Chandra V, Philipose V, Bell PA, Lazaroff A, Schoenberg BS : Case-control study of late onset "probable Alzheimer's disease". *Neurology* 37 : 1295—1300, 1987.
- 15) Shalat SL, Seltzer B, Pidcock C, Baker EL Jr : Risk factors for Alzheimer's disease: A case-control study. *Neurology* 37 : 1630—1633, 1987.
- 16) Chandra V, Kokmen E, Schoenberg BS, Beard CM : Head trauma with loss of consciousness as a risk factor for Alzheimer's disease. *Neurology* 39 : 1576—1578, 1989.
- 17) 宮坂佳男：Alzheimer 病の危険因子—頭部外傷—。老年期痴呆 4 : 75—78, 1990.
- 18) Weiler PG : Risk factors associated with senile dementia of the Alzheimer's type. *Am J Prev Med* 2 : 297—305, 1986.
- 19) 柄澤昭秀：Alzheimer 病の危険因子—職業・性格—。老年期痴呆 4 : 79—85, 1990.

Abstract

A Case-Control Study of Clinically Diagnosed Alzheimer Type Dementia

Naoakira Niino, Setsu Iijima*, Tamaki Mizoguchi*, Fumio Eto** and Hajime Orimo*

A case-control study was conducted on 31 patients with clinically diagnosed Alzheimer type dementia, and 32 hospital and 373 community controls. Information was obtained from the next-of-kin for all subjects con-

cerning life histories, health practice, eating habits, life events, family histories and past medical events. After adjusting for the effects of other factors, "intake of sweets" was significantly associated with dementia of the Alzheimer type. Those who had restricted intake of sweets were less common in the case group than in two control groups. Other factors examined in this study did not reach statistical significance.

key words: *case-control study, dementia of the Alzheimer type, risk factor*

(Jpn J Geriat 27: 693—698, 1990)

Department of Hygiene, School of Medicine, Showa University

* Department of Geriatrics, Faculty of Medicine, University of Tokyo

** Central Rehabilitation Service, University of Tokyo Hospital