＜原 著＞

老年期痴呆の発症リスク要因：コホート内症例対照研究成績

岡本 和士 大野 良之*

＜要 約＞ 痴呆の発症リスク要因を明らかにするため、愛知県 M 町でコホート内症例対照研究を実施した。症例群は昭和54・55年に実施した高齢者総合健康調査の受診者のうち、平成5年4月時点で痴呆と同定された19名である。対照群は性・年齢（±1年以内）、居住地域を対応させ症例1名に対し2名を上記総合健康調査受診者から無作為に選定した。オッズ比による検討の結果、13～14年前の身体的精神的状況および生活習慣と、痴呆発症との関連は以下のようであった。

1. 痴呆発症リスク有意上昇要因は、手指の使いにくさ、入れ歯使用、日頃話す機会が少ない、暇な時間が多い、友達が少ない、「29-17」の減算不可である。
2. 痴呆発症リスク上昇傾向要因は片側手足麻痺あるいは首・肩こりの場合である。
3. 痴呆発症リスク有意低下要因は運動習慣ありである。
4. 喫煙習慣と睡眠薬常用は比較的大きなオッズ比であったが、痴呆発症と有意に関連していない。
5. 今回の分析で得られた7つの有意なリスク上昇要因（「手指の使いにくさ」「入れ歯の使用」「日頃話す機会が少ない」「暇な時間が多い」「友達が少ない」「29-17の減算不可」「運動習慣なし」）の保有数が多くなるにつれて、痴呆発症よりリスクは明らかに上昇すると考えられた。

Key words：危険因子，老年期痴呆，コホート内症例対照研究

緒 言

近年、わが国では高齢者人口の急増¹⁾とともに、要介護老人・虚弱老人などに対する保健医療福祉対策の樹立が重要な社会的課題となっている。なかでも老年期痴呆の発症関連危険因子や症状の増悪因子を明らかにすることは、痴呆の予防だけでなく適切なケアを行う上で重要である。これまで、老年期痴呆の発症関連要因としては近親者の痴呆罹患^{2)~4)}、ダウン症候群⁵⁾、趣味や余暇の少ないこと⁶⁾⁷⁾、頭部外傷既往^{2)~4)}などが指摘されるにとどまっている。

老年期痴呆の発症には、痴呆化を促す要因と痴呆を増悪させる要因とが考えられるが、これらを厳密に分けて検討することは困難である。現在、脳血管性痴呆とアルツハイマー型痴呆の発現に関与する要因について明らかにされつつあるが、器質性病変の違いを超えた痴呆発症リスク要因についてはいまだ不明な点が多い。そこで、本研究ではこの痴呆の発症リスク要因を明らかにすることを目的として、昭和54・55年に愛知県 M 町にて65歳以上の高齢者を対象に実施された総

合健康調査⁸⁾受診者960名の追跡により、平成5年時点（検診13～14年後）で痴呆状態にある者を同定し、痴呆非発症者との検診時のデータを比較検討する研究、すなわちコホート内症例対照研究（Nested case-control study）を実施した。

対象と方法

研究対象地域である M 町は愛知県の西部に位置し、某自動車関連企業の進出により近年ベッドタウン化の著しい平地農村地域である。平成5年4月時点で M 町内で要介護老人として登録されていた高齢者は51名であった。この51名全員を町保健婦が家庭訪問し、痴呆状態の有無を身体機能と形的機能の両面からスクリーニングするために、N 式老年者用精神状態評価尺度（NM スケール）⁹⁾と長谷川式簡易知的機能評価スケール（HDS）¹⁰⁾を実施した。本研究では、その成績に基づき HDS 得点20点未満と NM スケール得点47点未満をともに満たした場合を痴呆としたところ、51名中44名（86.3%）が痴呆と判定された。これら44名のうち、昭和54年あるいは昭和55年の高齢者総合健康調査受診者は19名（男9名、女10名）で、これを本研究における症例群とした。

この19名に対し Hachinski の ischemic score¹¹⁾を

K. Okamoto：愛知医科大学公衆衛生学教室

* Y. Ohno：名古屋大学医学部予防医学教室

受付日：1994. 1. 14, 採用日：1994. 5. 12

用いて病型別分類を行ったところ、脳血管性痴呆が男4名、女1名の計5名(26.3%), アルツハイマー型痴呆男1名、女2名の計3名(15.8%), 鑑別不能あるいは分類困難が男4名、女7名の計11名(57.9%)であった。

対照群は、上記昭和54年あるいは昭和55年の高齢者総合健康調査受診者から、症例群と同年検診受診者で、症例と同性、同年齢(±1年以内)、同居住地の者(複数存在した場合は生年月日の最も近い者)を、症例1名につき対照2名を無作為に選定した。

なお、対照群にも同様のスクリーニング検査を実施し、現在も痴呆状態でないことを確認した。

また症例群、対照群はともに検診時に、疾病を有していた者は含まれておらず、また当然のことながら痴呆症状の全くなかった者である。

痴呆発症リスク要因の分析項目としては、総合健康調査時の問診票の質問項目の中から、痴呆発症との関連が報告されている自覚症状¹²⁾、運動・飲酒などの健康習慣⁶⁾、性格⁶⁾、社会生活に対する心理的適応⁶⁾に関する質問項目を選定した。それ以外に、痴呆は知的機能の著しく低下した状態であるため、それを示唆すると考えられる計算能力に関する質問も選定した。

痴呆の発症リスク要因の検出には、相対危険度(対応ある場合のオッズ比)を求め検討した。オッズ比の95%信頼区間はMiettien¹³⁾により算出し、1を含まない場合を有意、わずかに1を含む場合を有意な傾向と判定した。なお、連続変量についての統計学的有意性の検討には、t検定を用いた。なお、平均値の算出にあたり、中性脂肪については対数正規分布を示したので、対数変換値で平均値を求めた。なお、男女・病型別症例数は少な過ぎ分析にたえないので、今回は合計で分析することとした。

リスク要因の重なりと痴呆発症のリスクとの関連についても合わせて検討した。

成 績

症例群と対照群の性・年齢(検診受診時年齢)階級別分布と平均年齢を表1に示した。症例群の男女別内訳は男9名、女10名であった。全体の平均年齢は症候群、対照群とも72.5歳で、症例対照の対応は完全である。

症例群と対照群の検診時(13~14年前)の成績を表2に示した。Body Mass Index、中性脂肪、血糖(平均値が対照群にくらべ症例群で高い傾向)を含め、検

表1 症例と対照の性・年齢(検診受診時年齢)分布

年齢	男		女		全体	
	症例	対照	症例	対照	症例	対照
65—69	1	2	4	8	5	10
70—74	6	12	2	4	8	16
75—79	2	4	3	6	5	10
80—	0	0	1	2	1	2
計	9	18	10	20	19	38
平均年齢	71.1	71.2	73.2	73.2	72.5	72.5

表2 平均値の比較

		Mean±S.D.	
		症例(n=19)	対照(n=38)
身長	(cm)	146.2±8.6	149.3±8.8
体重	(Kg)	48.5±8.4	47.0±7.3
Body Mass Index	(Kg/m ²)	22.5±4.2	21.0±3.0
収縮期血圧	(mmHg)	140.0±14.6	141.4±26.1
拡張期血圧	(mmHg)	76.7±13.0	78.5±13.5
総コレステロール	(mg/dl)	193.1±24.6	195.2±33.2
中性脂肪	(mg/dl)	181.2* (105.6—311.1)**	(105.6—208.5)
血糖	(mg/dl)	90.4±10.6	86.2±13.3
GOT	(mU/ml)	24.4±6.0	30.0±32.3
GPT	(mU/ml)	11.8±5.1	12.4±5.1
γ-GTP	(mU/ml)	14.1±10.1	11.1±13.4

* : 対数変換平均値の逆変換値を示す

** : 対数変換時標準誤差の逆変換値

査成績には有意差は認められない。

13~14年前に認められた自覚症状別オッズ比を表3に示した。「手指の使いにくさ」のオッズ比は12.1(95%CI:1.54~94.7)で、有意である。しかし、「片側の手足の麻痺」、「首・肩のこり」のオッズ比はいずれも約3.4倍および2倍のリスクを示すが、有意ではない。

13~14年前の生活習慣別オッズ比を表4に示した。「飲酒習慣あり」、「入れ歯使用」のオッズ比は6.00(95%CI:1.07~33.5)、3.50(95%CI:1.10~61.6)と有意に大きい。一方、「運動習慣あり」のオッズ比は0.27(95%CI:0.05~0.71)と有意に小さい。喫煙習慣と睡眠剤常用は2倍強のリスクであるが、有意でない。

表5は性格との関連を示すが、いずれの項目も有意な関連を示していない。

社会生活に対する心理的適応に関する要因別オッズ比を表6に示した。「日頃話す機会が少ない」、「暇な時間が多いと感ずる」、「友達は少ないと思う」のオッズ比は3.85(95%CI:1.15~12.5)、3.70(95%CI:

表3 自覚症状に関する要因の比較

要 因	比 較	例 数 ¹⁾	オッズ比	95% C.I. ²⁾
頭痛	あり/なし ³⁾	(4, 15/10, 28)	0.75	0.20—2.82
片側手足麻痺	あり/なし ³⁾	(3, 16/2, 36)	3.38	0.55—20.8
首・肩こり	あり/なし ³⁾	(12, 7/18, 20)	2.00	0.88—4.50
手指の使いにくさ	あり/なし ⁴⁾	(4, 15/1, 37)	12.1	1.54—94.7
歩きにくさ	あり/なし ⁴⁾	(3, 16/10, 28)	0.53	0.15—2.12
のみ込みにくさ	あり/なし ⁴⁾	(3, 16/10, 28)	0.53	0.06—4.32

1) (要因ありの症例数, 要因なしの症例数)/(要因ありの対照数, 要因なしの対照数)
2) 95% C.I.: 95%信頼区間
3) 『頭痛あり』『片側手足麻痺あり』『首・肩こりあり』/『なし』: 「毎日」「週1回以上」/「月1回以上」「いいえ」
4) 『手指の使いにくさあり』『歩きにくさあり』『のみ込みにくさあり』/『なし』: 「大変」「少し」/「なし」

表4 生活習慣に関する要因の比較

要 因	比 較	例 数 ¹⁾	オッズ比	95% C.I. ²⁾
喫煙習慣	あり/なし ³⁾	(4, 15/7, 31)	2.57	0.57—11.6
飲酒習慣	あり/なし ⁴⁾	(13, 5/10, 26)	6.00	1.07—33.5
運動習慣	あり/なし ⁵⁾	(6, 13/10, 28)	0.27	0.05—0.71
入れ歯	使用/使用せず	(18, 1/28, 10)	3.50	1.10—61.6
睡眠薬常用	はい/いいえ	(1, 18/1, 37)	2.01	0.13—33.8

1) (要因ありの症例数, 要因なしの症例数)/(要因ありの対照数, 要因なしの対照数)
2) 95% C.I.: 95%信頼区間
3) 『喫煙習慣あり』/『なし』: 「吸う」/「やめた」「吸わない」
4) 『飲酒習慣あり』/『なし』: 「飲む」/「やめた」「飲まない」
5) 『運動習慣あり』/『なし』: 「毎日」「週1回以上」/「月1回以上」「しない」

表5 性格に関する要因の比較

要 因	比 較	例 数 ¹⁾	オッズ比	95% C.I. ²⁾
はずかしがりや	はい/いいえ	(1, 18/1, 37)	2.06	0.13—33.8
積極的	はい/いいえ	(8, 11/18, 20)	0.81	0.26—2.50
勝ち気	はい/いいえ	(7, 12/25, 13)	0.89	0.28—2.84
神経質	はい/いいえ	(8, 11/18, 20)	0.81	0.27—2.46

1) (要因ありの症例数, 要因なしの症例数)/(要因ありの対照数, 要因なしの対照数)
2) 95% C.I.: 95%信頼区間

1.15～12.5), 2.77 (95%CI: 1.12～11.1) といずれも有意に高かった。「宗教は心のよりどころでない」のオッズ比は0.60 (95%CI: 0.45～1.15) と小さかったが、有意ではない。
計算4項目ごとの「可」に対する「不可」のオッズ比を表7に示した。計算が不可の場合のオッズ比は1.25～3.33といずれもリスク上昇を示す。なかでも

「29-17」の減算は有意に高いオッズ比3.33 (95%CI: 1.13～33.3) であり、加算不可に比べ減算不可のオッズ比の方がより大きい。
次に、今回の分析にて明らかとなったリスク有意上昇要因は、「手指の使いにくさ」「入れ歯の使用」「日頃話す機会が少ない」「暇な時間が多い」「友達が少ない」『「29-17」の減算不可』の6項目と、「運動習慣あり」

表 6 社会生活に対する心理的適応に関する要因の比較

要 因	比 較	例 数 ¹⁾	オッズ比	95% C.I. ²⁾
日頃話す機会が少ない	はい/いいえ	(14, 5/22, 16)	3.85	1.15—12.5
暇な時間が多いと感じる	はい/いいえ	(13, 6/18, 20)	3.70	1.43—25.0
友達は少ない方	はい/いいえ	(16, 3/25, 13)	2.77	1.12—11.1
周囲の人に役立っていない	はい/いいえ	(10, 9/19, 19)	1.14	0.21—6.25
周囲の人が気を使ってくれない	はい/いいえ	(11, 8/21, 17)	1.64	0.33—3.38
自由になるお金が不足	はい/いいえ	(3, 16/6, 32)	1.00	
宗教は心のよりどころでない	はい/いいえ	(8, 30/2, 17)	0.60	0.45—1.15

¹⁾ (要因ありの症例数, 要因なしの症例数)/(要因ありの対照数, 要因なしの対照数)

²⁾ 95% C.I. : 95%信頼区間

表 7 計算能力に関する要因の比較

要 因	比 較	例 数 ¹⁾	オッズ比	95% C.I. ²⁾
2 + 7	不可/可	(14, 5/25, 13)	1.25	0.14—4.00
18 + 27	不可/可	(12, 6/19, 17)	1.28	0.28—5.88
9 - 4	不可/可	(14, 5/25, 13)	1.58	0.37—3.85
29 - 17	不可/可	(13, 6/12, 26)	3.33	1.13—33.3

¹⁾ (要因ありの症例数, 要因なしの症例数)/(要因ありの対照数, 要因なしの対照数)

²⁾ 95% C.I. : 95%信頼区間

表 8 保有するリスク数と痴呆発症との関連

リスク数 ¹⁾	症例数/対照数	オッズ比	95% C.I. ²⁾
1	0/2	—	
2	2/8	1.00	
3	4/14	1.14	0.16—7.96
4	5/10	2.00	0.30—13.5
5	5/3	6.67	0.81—54.8
6	3/1	12.00	0.26—186.3

リスク数¹⁾ : 「手指の使いにくさ」「入れ歯の使用」
「日頃話す機会が少ない」「暇な時間が多い」
「友達が少ない」「『29-17』の減算不可」
「運動習慣なし」のうち保有する個数

95% C.I.²⁾ : 95%信頼区間

リスクを有意に低下させていたので、その逆の関係にある「運動習慣なし」である。これら7つのリスク要因のうち、保有数の増加による痴呆発症リスクの動きについて分析した成績を表8に示した。症例19例のうちただひとつのリスク要因を保有していた者は皆無で、いずれもリスク要因を2個から6個と複数保有していた。さらに、リスク要因を2個保有する群のオッ

ズ比を1とした場合、保有するリスク要因数の増加とともにオッズ比は1.14, 2.00, 6.67, 12.0と増加している。

考 察

本研究の手法は地域住民を対象としたコーホート内症例対照研究(Nested case-control study)で、その目的は痴呆の発症リスク要因の解明であった。

この手法は通常の症例対照研究と以下の諸点で異なる。本コーホート内症例対照研究では、①痴呆発症前の記録や測定値に基づいているため、いわゆる recall bias や interview bias のいずれも入り込む可能性がなく、②原因と考えられるものと結果との間に時間的順序が成り立っている。また、③症例群と対照群の比較性についても、両群とも同じ検診の受診者から同定されており、性、年齢のみならず居住地もマッチさせたため一般的な背景因子に大きな差は存在しない。さらに、④対照と選定された者に対しても HDS と NM スケールにより痴呆の有無の確認し痴呆者は含まれていない、などの特徴がある。しかしながら、症例群を一地域での痴呆者で13~14年前の検診受診者に限った

のでその例数が最終的に19名と少なくなった。症例数が少ないので、対照数は症例数の2倍として研究の統計的検出力の向上を図った。

本稿では、痴呆状態の有無を身体機能と知的機能の両面から検討した。従来 HDS のごとく知的機能調査テストは、被験者の健康状態によってその結果が左右されること、質問内容が被験者に理解できないとテストそのものが成り立たないことなどがその短所として指摘されている¹⁴⁾¹⁵⁾。そこで、我々は NM スケールにより日常生活動作の評価を加えることでその短所を補い、見かけ上の痴呆を除外したわけである。

さらに、今回の分析では痴呆の病型別に検討を行わず、一括して痴呆の発症リスク要因を検討した。脳血管障害性痴呆とアルツハイマー型痴呆は異なる疾患単位であり、一括して検討することは適切でないかもしれない。しかし、各病型別症例数が少ないことに加え、今回の研究目的が痴呆発症リスク要因の解明が目的であったので、あえて痴呆として一括して検討を行ったのである。

自覚症状との関連の検討から、「手指の使いにくい」場合のオッズ比が有意に大きいことが明らかとなった。この場合の、「手指の使いにくさ」はハシの使用事とか書字動作に限らず、一般日常生活上での手指の使いにくさを指しており、巧緻運動の障害をさすものと考えられる。一般に手指をよく動かすことは、痴呆の予防に役立つといわれているが、疫学的にその関連性を明らかにした報告は現在のところ見あたらない。本研究にて手指の動きの良し悪しと痴呆発症との関連が明らかにされたことは、痴呆の予知・予防上極めて有用な知見と考えられる。

痴呆発症と歯牙喪失との関連では、「入れ歯使用」のオッズ比が有意に大きかった。その機序については不明であるが、従来の報告⁶⁾と一致する成績である。

「飲酒習慣あり」の場合に痴呆発症のリスクが有意に大きいことを認めた。しかし、従来の症例対照研究では有意な関連を認めないとする報告が多い。一方、野尻らのコホート研究¹⁶⁾によれば、飲酒者の痴呆出現率は非飲酒者のそれに比べて高いという。また高齢アルコール依存症患者の老年期痴呆の出現頻度はそうでない人に比べて明らかに高いとする報告¹⁷⁾がある。これらは持続的飲酒が痴呆の発症と関連することを示唆し、我々の成績を支持するものである。本研究では、飲酒習慣の有無と13～14年後の痴呆発症との関係を検討したが、痴呆発症には飲酒開始時の飲酒量と

飲酒期間が影響するとの報告があるので、今後は飲酒量と飲酒期間との関連を含めた検討も必要と考える。

社会生活に対する心理的適応に関する要因については、「日頃話す機会が少ない」、「暇な時間が多いと感じる」、「友達は少ない方である」、など精神活動の非活発さと痴呆発症との関連が本検討で明らかになった。これは、痴呆者では40～50歳代に精神生活や社会参加への消極性を示す者が多かったとする報告⁶⁾⁷⁾とほぼ一致するものである。

痴呆発症と計算能力との関連については検討したところ、加算不可のオッズ比にくらべ減算不可のオッズ比の方が大きかった。特に「29-17」の減算不可は有意に大きな痴呆発症リスクであった。痴呆の初期症状として簡単な計算、特に減算能力が障害されやすいことが報告¹⁸⁾されているものの、疫学的にその関連性を明らかにした報告は見あたらない。本研究にて明らかになった減算能力の低下は痴呆の予知・予防上で有用な知見と考える。

リスク要因の重なりで痴呆発症のリスクが明らかに上昇することが認められ、リスク要因を6個保有する場合には12倍であることが認められた（例数が少ないので、有意レベルには達していない）。これは今回明らかになったリスク要因はそれぞれ意義ある要因であることに加え、相乗的に働くことを示唆していると考えられる。

以上、本研究成績は、痴呆発症を予知・予防するには精神身体老化の防止に加えて、社会参加を含む日常生活の活性化と歯周疾患の管理の必要性を示唆したものであり、わが国における痴呆の第1次予防対策として意義ある知見と考える。

謝辞：稿を終えるに当たり、本研究調査にご協力頂いた愛知県西加茂郡三好町役場福祉部福祉課の関係各位、保健婦の皆様及び直接調査に携わって頂いた家庭奉仕員の皆様に深甚の謝意を申し上げます。

文 献

- 1) 厚生統計協会：国民衛生の動向。厚生 の 指 標 1992；36：136.
- 2) Hyman A, Wilkinson WE, Hurwitz BJ, Schmechel D, Sigmon AH, Weinberg T, et al: Alzheimer's disease; genetic aspects and associated clinical disorders. Ann Neurol 1984；15：507—515.

- 3) 柄沢昭秀, 本間 昭, 笠原洋勇, 平沢秀人, 長谷川和夫, 今井幸光, 他: 痴呆の危険因子に関する研究. 厚生省痴呆疾患対策調査研究費, 昭和63年度報告書, 1989, p115—121.
- 4) 柄沢昭秀, 本間 昭, 笠原洋勇, 平沢秀人, 小山恵子, 今井幸光, 他: 痴呆の発症危険因子に関するケース・コントロール研究. 老年精神医誌 1991; 2: 549—588.
- 5) Ellis WG, McCulloch JR, Corley CL: Presenile dementia in Down's syndrome: Ultrastructural identity with Alzheimer's disease. *Neurology* 1974; 24: 101—106.
- 6) 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年度報告書, 1989, p122—129.
- 7) 大國美智子: 老年期痴呆の発症に関する諸要因の研究. 日老医誌 1993; 39: 1039—1045.
- 8) 愛知医科大学公衆衛生学教室編: 高齢者の活動能力に関する研究—第1集—. (高齢者実態研究会, 愛知), 1983.
- 9) 小林敏子, 播口之朗, 西村 健, 武田雅俊, 福永知子, 井上 修, 他: 行動監察による痴呆患者の精神状態評価尺度(NM スケール)及び日常生活動作評価度(N-ADL)の作成.

Abstract

Sociomedical and Life-Style Risk Factors of Senile Dementia, Determined in a Nested Case-Control Study

Kazushi Okamoto and Yoshiyuki Ohno

To explore the sociomedical and life-style risk factors associated with the development of senile dementia, we conducted a nested case-control study with the following subjects: cases were those who underwent health examination for the aged in 1979-1980 in a town in Aichi Prefecture and nineteen cases identified as having senile dementia 13-14 years later. Two controls per case were randomly selected from those who underwent the same health examination and were proven not to have dementia up to 1993, with thirty-eight controls matched to each case for sex, age at first examination (± 2 years), and residential area. Routine odds ratio analysis demonstrated the following relationships between onset of senile dementia and sociomedical and life-style factors of 13-14 years

ago. (A) factors significantly associated with an increased risk of dementia were (1) difficulty in using fingers (odds ratio—12.1; 95% confidence interval—1.54—94.7), (2) alcoholic beverage drinking habits (6.00; 1.07—33.5), (3) use of false teeth (3.50; 1.10—61.6), (4) less frequent chance to converse (3.85; 1.15—12.5), (5) much spare time (3.70; 1.43—25.0), (6) decrease of number of friends (2.77; 1.12—11.1), and (7) inability to calculate subtractions such as $29-17$ (3.33—33.3). On the contrary, (B) habitual physical activities significantly reduced the risk of developing senile dementia (0.27; 0.05—0.71). (C) cigarette smokers and regular users of sleeping pills were not at greater risk of subsequent senile dementia, to which such personal characteristics as shyness and nervousness were not significantly linked.

Key words: *Risk factors, Senile dementia, Nested case-control study*

(Jpn J Geriatr 1994; 31: 604—609.)

Department of Public Health, Aichi Medical University

* Department of Preventive Medicine, Nagoya University, School of Medicine