

## 長寿医療研究開発費 平成28年度 総括研究報告

ビッグデータを活用した地域における認知症予防スキームの構築（27-22）

主任研究者 島田 裕之 国立長寿医療研究センター 予防老年学研究部長

### 研究要旨

認知症発症に対する保護因子としての身体、知的、社会的活動の潜在的価値、および高血圧、脂質異常、糖尿病、喫煙等の危険因子が明らかになり、これら保護因子の促進と危険因子の除去による認知症の発症遅延の可能性が期待されている。このエビデンスを確立するためには、危険因子の早期発見とアウトカムとしての認知症診断が適時行えるシステムを構築する必要がある。本研究課題では、認知症の危険因子を早期に発見するための高齢者機能健診のデータと日常の身体、知的、社会的な活動状況のデータ（毎日の歩数と中強度活動時間、地域の健康活動拠点での活動頻度）から、認知症の危険度や異常の早期発見のためのシステムを構築して、どのような因子が認知症の発症や発症遅延に関与するかを明らかにする。本課題は、3年間の計画とし、1年目（平成27年度）は既存のコホートデータから軽度認知障害（mild cognitive impairment: MCI）、および軽度認知症疑い

（mini-mental state examination (MMSE) の得点が24点未満）に対する危険因子を検索した。2年目（平成28年度）は、既存コホートのから得られた認知症の発症を説明する変数を明示するため、初年度に明らかとした危険因子と保護因子から構成したアルゴリズムを完成させた。3年目は、認知症の発症を予測するために既存のアルゴリズムに日常活動データの変化を加えた認知症の早期発見システムを完成させる。

本年度は大規模コホート研究(National Center for Geriatrics and Gerontology-Study of Geriatric Syndromes: NCGG-SGS)の横断データを用いて認知症発症予測モデルの構築を実施し、算出した予測確率による認知症発症に対するカットオフポイントを Youden index を用いて探索した。その結果、予測確率45%が認知症発症を判断するカットオフポイントとなった。カットオフポイントの感度は82%、特異度は63%であった。また、予測確率がカットオフポイントより低い者に対する高い者のハザード比は7.7(95%信頼区間:4.8-12.4,  $P<0.001$ )となり、カットオフポイントの認知症発症に対する予測妥当性が確認された。

また、認知症発症者のうち、比較的早期の段階で発症する群とそうでない群との関連要因を分析したところ、ベースラインから短期間で発症者した群では、身体活動および日常生活に関わる活動との関連が認知症発症に関連することが明らかとなった。地域高齢者へ

の質問紙調査データに自治体から得た要介護認定や死亡情報を突合した日本老年学的評価研究（JAGES）の結果では、高齢者へのアンケート調査結果に基づき開発された認知症を伴う要介護発生のリスクスコアについて、分析対象と追跡年数を変更したデータを用いて検証を行った。その結果、同じカットオフ値を用いた場合にはやや感度が劣るが、カットオフ値を変更することでより長期間の予測にも使用しうる可能性が示唆された。

主任研究者

島田 裕之 国立長寿医療研究センター 予防老年学研究部 部長

分担研究者

櫻井 孝 国立長寿医療研究センター もの忘れセンター センター長

斎藤 民 国立長寿医療研究センター 老年社会科学研究部  
社会福祉・地域包括ケア研究室 室長

牧迫 飛雄馬 国立長寿医療研究センター 予防老年学研究部 健康増進研究室 室長

## A. 研究目的

既存コホートから得られた認知症の発症を説明する変数を明示するため、初年度に明らかとした危険因子と保護因子から構成したアルゴリズムを完成させる。また、日本老年学的評価研究（JAGES）のデータセットに基づき、地域高齢者における認知症を伴う要介護化のリスク得点を算出することを目的とした。

## B. 研究方法

研究対象者は、愛知県を中心とした SGS コホートの参加者 5104 名とした。追跡期間はイベント発生まで最大 47 か月であり、身体および質問調査の該当項目で欠損である者 154 件、認知機能検査欠損の 160 件、認知症発症データの欠損の 325 件を除き、4465 名を分析対象とした。分析方法としては、母集団をランダムに 2 群に分割し、認知症発症予測式の作成を予測式作成群で実施し、その式を予測式検証群に当てはめて予測妥当性を検証した。認知症の平均追跡期間は両群とも 43 か月であった。予測式作成群において、変数減少法によるロジスティック回帰分析を実施し、モデルを構築した。発症予測式の検証群への当てはめ検証の際には Receiver Operating Characteristic (ROC) 曲線を求め、得られた曲線によって下方に囲まれる面積 (Area Under the Curve : AUC) を算出した。また、Youden index、カプランマイヤー (Kaplan-Meier) 法、Cox 回帰分析を行った。

ベースラインから発症時期の違いによる関連要因の検討では、NCGG-SGS の同様のデータを用いて認知症発症者のベースラインから発症までの期間の中央値で分割し、発症まで

が 28 か月以内である者を 28 か月以内発症群、発症までが 29 か月以上である者を 29 か月以上発症群とした。ロジスティック回帰分析では、認知症発症なし群と 28 か月以内群、また、29 か月以上群における関連要因を分析した。

JAGES の分析では、厚生労働省による認知症高齢者の日常生活自立度を用い、IIa 以上を認知症を伴う要介護発生ありとみなし、10378 名を分析に使用した。

### (倫理面への配慮)

本研究の実施にあたっては「ヘルシンキ宣言」および人を対象とする倫理指針を遵守し、国立長寿医療研究センター倫理委員会の承認を得た。

## C. 研究結果

変数減少法によるロジスティック回帰分析を解析したモデルに基づき、認知症発症の予測式を検証群に当てはめ、発症確率を算出した (図 1)。認知症発症における ROC 曲線により、Youden Index によるカットオフ値は 0.189 であり、area under curve (AUC)は 0.77 ( $p<0.001$ ) を占めた (図 2)。

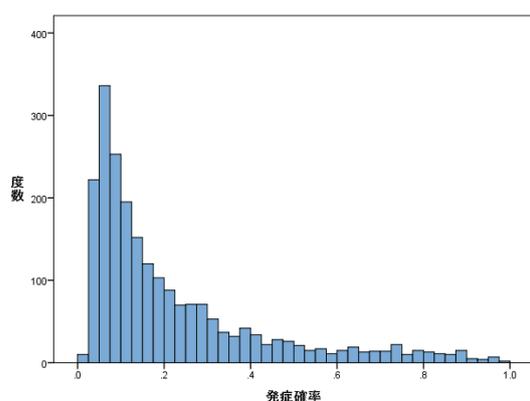


図 1 認知症発症確率の分布

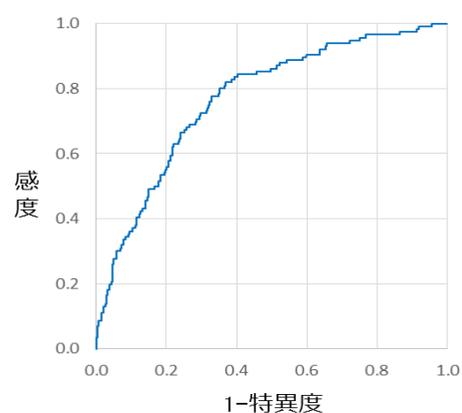


図 2 認知症発症確率の ROC 曲線

カットオフ値未満を「リスクなし」群、以上を「リスクあり」群とし、認知症発症の割合をみると、リスクなしは 0.8%に比べ、リスクありでは、10.8%を占めた (図 3)。

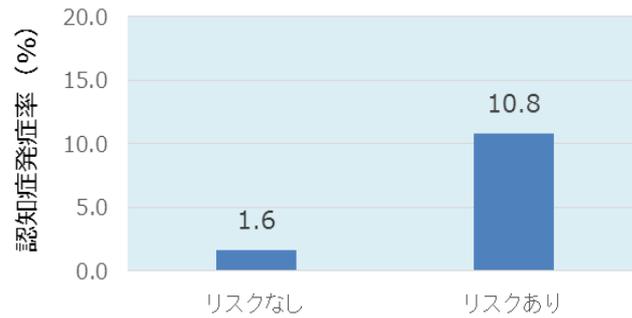


図3 カットオフ値分類毎の認知症発症

リスクあり群となし群における認知症発症の生存分析では、発症の差がみられ（図4）、認知症発症におけるリスクなし群に比べて、リスクあり群ではハザード比が7.68（95%信頼区間4.75-12.42,  $p < 0.001$ ）と高かった。

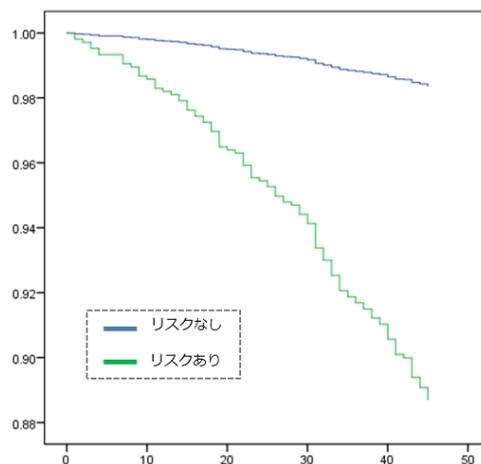


図4 カットオフ値分類の認知症発症の生存曲線

発症時期の違いによる分析では、認知症なしを参照グループとした29か月以上発症群のロジスティック分析を行った結果、検査時の年齢が高く、GDS得点が高く、記憶に関する問題あり、MCI多重機能低下分類において関連がみられた。また、28か月以内発症群は、検査時の年齢が高く、うつ病あり、歩行速度が遅く、日常生活の買い物をしていない、畑や庭仕事をしていない、記憶に関する問題あり、物をおいた場所を忘れる事が多くなった、MCI多重機能低下分類との関連がみられた。

JAGESの結果では、追跡期間中の認知症を伴う要介護発生割合は13.4%であった。認知症リスクスコア0点の者の追跡期間中の認知症を伴う要介護発生は3.9%に対し、11点~14点の者ではそれぞれ68.8%、63.6%、66.7%、100%であった。

## D. 考察と結論

本研究の最終目標は、認知症の早期発見システムを開発することである。横断データを用いた認知症の発症予測のアルゴリズムを作成し、カットオフポイントで対象者を分類すると、認知症発症に対する感度は82%、特異度は63%であった。Cox 比例ハザードモデルによるHRは7.7となり、カットオフポイントの予測妥当性が確認された。ただし、このモデルでは未だ十分な感度、特異度を有していないため、縦断的なデータベースを構築して感度、特異度を向上させる必要がある。目標は、感度、特異度ともに90%を超える予測モデルの構築である。また、今回は地域在住高齢者全例を含めた解析であったが、追跡期間を延長することによって、対象者を明らかな認知機能障害がない高齢者（健常またはプレクリニカルAD）に限定した予測モデルを作成することも可能となる。この点から、平成29年度は認知症発症の追跡調査を継続するとともに、日常活動の縦断データの収集をしている高浜市コホートでの認知症発症データを取得して分析を行い、認知症の早期発見システムを完成させる予定である。また、認知症発症時期の違いによってリスク要因が変化するのであれば、これらの要素を検討した予測モデルが必要かもしれない。本システムが開発されれば、地域における簡便な認知症のリスクを発見するスクリーニングシステムを構築することができ、地域保健活動に有益な知見を提示することが可能となる。これは当センターのミッションと合致する。また、JAGESデータの解析からも、認知症を伴う要介護化のリスク得点を併せて算出することにより、得られた結果の一般化可能性をさらに高めることが期待できる。

## E. 健康危険情報

なし。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表（①主任研究者）

- 1) Tsutsumimoto K, Makizako H, Doi T, Hotta R, Nakakubo S, Makino K, Shimada H, Suzuki T. Subjective Memory Complaints are Associated with Incident Dementia in Cognitively Intact Older People, but Not in Those with Cognitive Impairment: A 24-Month Prospective Cohort Study. *Am J Geriatr Psychiatry*, 25(6): 607-616, 2017.
- 2) Makizako H, Shimada H, Doi T, Tsutsumimoto K, Hotta R, Nakakubo S, Makino K, Suzuki T. Comorbid mild cognitive impairment and depressive symptoms predict future dementia in community older adults: a 24-month follow-up longitudinal study. *J Alzheimers Dis*, 54(4): 1473-1482, 2016.

- 3) Tsutsumimoto K, Doi T, Shimada H, Makizako H, Suzuki T. Effects of group exercise programmes on quality of life in older adults with mild cognitive impairment: preliminary results from a randomized controlled trial. *Psychogeriatrics*, 16(5): 327-328, 2016.
- 4) Nakakubo S, Doi T, Makizako H, Tsutsumimoto K, Hotta R, Ono R, Suzuki T, Shimada H. Sleep Duration and Excessive Daytime Sleepiness Are Associated With Incidence of Disability in Community-Dwelling Older Adults. *J Am Med Dir Assoc*, 17(8): 768.e1-768.e5, 2016.
- 5) Shimada H, Makizako H, Lee S, Doi T, Lee S, Tsutsumimoto K, Harada K, Hotta R, Bae S, Nakakubo S, Harada K, Suzuki T. Impact of Cognitive Frailty on Daily Activities in Older Persons. *J Nutr Health Aging*, 20(7): 729-735, 2016.
- 6) Shimada H, Makizako H, Doi T, Tsutsumimoto K, Lee S, Suzuki T. Cognitive Impairment and Disability In Older apanese Adults. *PLoS One*, 11(7): e0158720, 2016.
- 7) Shimada H, Tsutsumimoto K, Lee S, Doi T, Makizako H, Lee S, Harada K, Hotta R, Bae S, Nakakubo S, Uemura K, Park H, Suzuki T. Driving continuity in cognitively impaired older drivers. *Geriatr Gerontol Int*, 16(4): 508-514, 2016.
- 8) Uemura K, Shimada H, Doi T, Makizako H, Tsutsumimoto K, Park H, Suzuki T. Reduced prefrontal oxygenation in mild cognitive impairment during memory retrieval. *Int J Geriatr Psychiatry*, 31(6): 583-591, 2016.
- 9) 島田裕之, 牧迫飛雄馬, 土井 剛彦, 堤本 広大, 中窪 翔. 軽度認知障害を有する高齢者の転倒の実態. *日本基礎理学療法学雑誌*, 19(2): 48-54, 2016.
- 10) 島田裕之, 牧迫飛雄馬, 土井剛彦. 増大特集 認知症の危険因子と防御因子. 動・身体活動による認知症予防. *Brain Nerve*. 68(7): 799-808, 2016.
- 11) 島田裕之. 特集, MCI とプレクリニカル AD への介入—現在実施可能なアプローチ—. *老年精神医学* vol.27, 東京, pp649-654, 2016.
- 12) 島田裕之. Seminar6. 運動・生活習慣からみた認知症の予防. *Geriatric Medicine 老年医学*, 54(5): 465-470, 2016.

論文発表 (②分担研究者)

- 1) Ogama N, Yoshida M, Nakai T, Niida S, Toba K, Sakurai T. Frontal white matter hyperintensity predicts lower urinary tract dysfunction in older adults with amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int*, 16(2):167-174, 2016.
- 2) Satake S, Senda K, Hong Y-J, Miura H, Endo H, Sakurai T, Kondo I, Toba K.

- Validity of the Kihon checklist for assessing frailty status. *Geriatr Gerontol Int*, 16(6):709-715, 2016.
- 3) Seike A, Sakurai T, Sumigaki C, Takeda A, Endo H, Toba K. Verification of Educational Support Intervention for Family Caregivers of Persons with Dementia. *J Am Geriatr Soc*, 64: 661-663, 2016.
  - 4) Saji N, Sakurai T, Toba K. Cerebral small vessel disease and arterial stiffness: Tsunami effect in the brain? *Pulse (Basel)*, 3(3-4):182-189, 2016.
  - 5) Saji N, Sakurai T, Suzuki K, Mizusawa H, Toba K, on behalf of the ORANGE investigators. ORANGE's challenge: Developing a wide-ranging dementia registry in Japan. *The Lancet Neurology*, 15(7):661-662, 2016.
  - 6) Sugimoto T, Ono R, Murata S, Saji N, Matsui Y, Niida S, Toba K, Sakurai T. Prevalence and associated factors of sarcopenia in elderly subjects with amnesic mild cognitive impairment or Alzheimer disease. *Curr Alzheimer Res*, 13(6):718-726. 2016.
  - 7) Sakurai T, Arai H, Toba K. Japan's challenge of early detection of persons with cognitive decline. *J Am Med Dir Assoc*, 17(5):451-452, 2016.
  - 8) Wang XN, Hu X, Yang Y, Takata T, Sakurai T. Nicotinamide mononucleotide protects against  $\beta$ -amyloid oligomer-induced cognitive impairment and neuronal death. *Brain Research*, 1643:1-9, 2016.
2. 学会発表 (①主任研究者)
- 1) Shimada H. Community Intervention for Frailty. 2nd Asia Conference for Frailty and Sarcopenia, Nagoya Japan, November 5, 2016.
  - 2) Doi T, Shimada H, Makizako H, Tsutsumimoto K, Verghese J, Suzuki T. Motoric cognitive risk syndrome and risk of Alzheimer's disease. 2016 Alzheimer's Association International Conference, Toronto, July 27, 2016.
  - 3) Park H, Shimada H, Bae S, Lee S, Lee S, Harada K, Harada K, Makizako H, Suzuki T. The influences of less active and sedentary behavior on cognitive and neural efficiency in older adults. 2016 Alzheimer's Association International Conference, Toronto, July 27, 2016.
  - 4) Shimada H, Makizako H, Doi T, Tsutsumimoto K, Lee S, Suzuki T. Impact of cognitive frailty on daily activities in older persons. 2016 Alzheimer's Association International Conference, Toronto, July 26, 2016.
  - 5) Makizako H, Shimada H, Doi T, Tsutsumimoto K, Hotta R, Nakakubo S, Makino K, Suzuki T. Comorbid mild cognitive impairment and depressive symptoms predict future dementia in community older adults: a 24-month

follow-up longitudinal study. 2016 Alzheimer's Association International Conference, Toronto, July 25, 2016.

学会発表 (②分担研究者)

- 1) Makizako H. Frailty as a risk factor of disability in community-dwelling older adults: Findings from NCGG-SGS. 2nd Asia Conference for Frailty and Sarcopenia, Nagoya Japan, November 5, 2016.
- 2) Makizako H. Community-based interventions for mild cognitive impairment. 2nd ICAH-NCGG Symposium, Taipei, Taiwan, Apr 15, 2016.

#### G. 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
3. その他  
なし