

令和元年6月18日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05246

研究課題名(和文) 認知症罹患の中年期における危険・保護的因子を迅速に解明する後向きコホート研究

研究課題名(英文) A retrospective cohort study for midlife risk factors of dementia incidence

研究代表者

安田 誠史 (YASUDA, NOBUFUMI)

高知大学・教育研究部医療学系連携医学部門・教授

研究者番号：30240899

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,700,000円

研究成果の概要(和文)：多目的コホート研究を実施している5地域(参加者数56,959人)で、2006～2016年に要介護認定され、かつ、認定に付随する主治医意見書での認知症高齢者日常生活自立度がA～Mのいずれかの区分とされた経験を有した者(症例群)6,971人を同定した。各症例が認知症に罹患した時点において認知症に罹患していなかったコホートメンバーから、性、年齢、地域を対応させた1名を対照として無作為抽出した。有効な対照が存在した6,405組を解析対象とし、コホート内症例対照研究により、認知症罹患の中年期における危険因子を探索できるようにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒトを対象とする医学系研究にかかわる倫理指針が整備される前に開始され、研究開始時点では認知症が追跡対象疾患として明記されていない縦断研究で、認知症罹患をアウトカムとする検討を行う手順を示すことができた。また、曝露因子測定時点と認知症罹患把握開始との間に空白期間があることに対処するために、コホート内症例対照研究による解析を採用し、症例と対照のペアの選定を終えたので、中年期における曝露因子を収集済みの多目的コホート研究を、認知症罹患の危険因子を探索する段階へ進めることができた。

研究成果の概要(英文)：We introduced a retrospective dementia registry on the basis of the certification records of needed long-term care in the JPHC study cohort. We compared the personal identification items between the study participant roster and the records of the insured with certifications of needed long-term care. When the records of the insured and the participant matched on the items, the records were retrieved. A participant was considered as having dementia if the participant was certified as needed long-term care with Grade 2A or worse levels along the dementia rating scale of the doctor's written opinion. The first date of such certifications was considered as the incident date. Of 56,595 participants in 5 JPHC study areas, 6,971 participants had incident dementia between 2006 and 2016. As the dataset for exploring midlife risk factors for incident dementia, we identified 6,405 1:1 case-control pairs for nested case-control studies.

研究分野：公衆衛生学

キーワード：介護保険 要介護認定データベース 認知症 中年期危険因子

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

認知症患者が急増しており、エビデンスに基づく認知症の一次予防の推進は、予防医学領域で優先度が極めて高い課題である。一次予防のエビデンス蓄積には認知症罹患をアウトカムとするコホート研究が必須である。そのようなコホート研究が、65歳以上住民を対象として実施されてきた。しかし、年齢は認知症の重要な危険因子であるから、65歳以上者が対象の先行研究では、認知症の症状が現れていないが、脳内で認知症へ向かう神経病理的变化が既に進んでいる段階での因子、すなわち認知症の結果を反映する因子が、認知症罹患の予知因子として報告されている可能性がある。認知症予防の本来の標的を、認知症へ向かう神経病理的变化がまだ生じていないと考えられる中年期に把握される因子から探索するという観点からの研究が必要である。

これから中年期のコホートを構築すると、成果発信までに長期間かかる。しかし、既存の、中年期から追跡されているコホートで後向きに認知症罹患を把握すれば、短期間で、縦断研究としての成果を発信できる。2000年度に介護保険制度が発足してからは、認知症と診断され生活機能が障害された者の多くが、介護保険要介護認定を受けているので、介護保険情報を、後向き認知症罹患登録の情報源に利用できる。

### 2. 研究の目的

認知症の一次予防での標的因子(危険因子と保護的因子)を、認知症へ向かう神経病理的变化が生じる前と考えられる中年期における生活習慣因子の収集が終わっている多目的コホート研究 Japan Public Health Center-based prospective study (以下、JPHC Study) で、介護保険情報に基づく後向きの認知症罹患登録を実施することによって、短期間で解明することをめざす。

### 3. 研究の方法

JPHC Study では、コホート構築時には、研究の主要な標的疾患ががんと循環器疾患であったこと、また、高齢者の医療と介護のニーズにおける認知症の位置づけが高くなかったことを背景とし、認知症を追跡対象疾患とすることについて、研究参加者からの明確な同意取得は行われなかった。このことに対する措置を講じた上で、介護保険者である研究地域の自治体から、参加者の認知症罹患有無を把握するために使用する要介護認定情報を、連結可能匿名化試料として収集した。収集した介護保険情報を、本研究組織で作成済みの曝露因子データベースと連結し、曝露因子と、要介護認定情報に基づいて把握される認知症(以下、要介護認知症)罹患との関連を縦断的に解析できるデータベースを作成した。また、介護保険情報に基づく認知症罹患把握の妥当性を検証した。

### 4. 研究成果

#### (1) 認知症登録の構築に必要な介護保険情報収集手順の開発

本研究を研究対象者から個別に再同意を取得せずに開始するために、以下の措置を施した。

・個人情報保護法制に精通している専門家から得た意見、すなわち、「介護保険者(市町村長)から本研究組織への、研究参加者の要介護認定情報に係わる匿名化試料の提供は、認知症調査研究推進義務(介護保険法5条の2)を規定されている自治体首長の法令上の義務の履行に該当し、法的に必要性和許容性があり外部提供が可能である。その際、研究組織は、自治体から要求される個人情報保護措置(個人情報保護にかかわる覚書の締結、自治体庁舎内での該当個人情報の収集、研究組織への収集個人情報搬送時の安全管理措置など)を施す。」という意見を添えて、自治体に、研究参加者からの個別の再同意取得なしでの外部提供を依頼した。

JPHC 実施地域の自治体のうち、個人情報保護条例に、学術研究目的での保有個人情報の外部提供が可能であることが記載されている自治体が5つ(秋田県横手市、長野県佐久市、高知県香南市、茨城県笠間市、茨城県桜川市)あり、これらの自治体の長と、多目的コホート研究代表者である本研究組織の分担研究者との間で、JPHC 参加者の介護保険情報の外部提供にかかわる覚書を締結した。

個人情報保護条例に該当する記載がない自治体のうち、地域の分布を考慮して選定した1自治体(沖縄県うるま市)に本研究への協力を打診した。この自治体は、自身の個人情報保護審議会に対し、本研究組織へ介護保険情報を外部提供することの是非を諮り、審議会から外部提供の承認を得た。この自治体とも覚書を締結した。

・自治体側の介護保険情報外部提供の際の実務負担を最小限にするため、各自治体で、全国標準規格の仕様で運用されている、介護保険被保険者全員(原則として、65歳以上に到達した住民全員)を対象とする要介護認定情報データベース(厚生労働省から自治体へ配布されている認定ソフト2009など)から、研究参加同意者の要介護認定情報を、4つの個人識別項目(カナ氏名、性別、生年月日、住所)を鍵に抽出する方法を開発した。本研究組織が委託した業者が自治体を訪問し、自治体庁舎内で研究参加者の介護保険被保険者番号を抽出し、自治体側の、要介護認定情報データベース運用者へ渡した。自治体側の運用者が、該当する被保険者の要介護認定情報をデータベースから抽出し、個人識別項目を多目的コホート研究のための管理番号だけにした連結可能匿名化資料を作成した。多目的コホート管理番号と介護保険被保険者番号との対応表は自治体内で保管された。各自治体は、連結可能匿名化資料を、多目的コホート研

究の代表者を務める本研究組織の分担研究者が勤務する機関（国立がん研究センター社会と健康研究センター）へ外部提供した。

(2) 認知症登録の構築

6自治体の JPHC 参加者は 56,959 人であった。6自治体の介護保険要介護認定情報データベースに、本研究での認知症罹患観察期間（介護保険制度が施行された 2000 年 4 月から 2016 年 12 月まで）の認定審査レコードとして収載されており、研究参加者と性、生年月日、カナ氏名、住所の 4 項目が一致したレコードは 49,702 件、該当するレコードを有する参加者数は 12,347 人であった。それらのうち、要支援または要介護のいずれかの区分に該当すると認定された審査でのレコードは 46,355 件、該当するレコードを有する参加者は 12,041 人であった。これらに以下に記す編集を行い、要介護認知症の罹患者と罹患日を特定した。

・認知症登録が可能な期間

要支援または要介護のいずれかの区分と認定されたレコード 46,355 件のうち、認定資料に付随する主治医意見書の認知症高齢者日常生活自立度が無効値のレコードが 5,665 件あり、そのうち、5,096 件（90%）が 2005 年かそれ以前に行われた認定審査のものであった。従って、本研究で要介護認知症罹患の観察が可能な期間を 2006 年 1 月から 2016 年 12 月までとした。

・主治医意見書の認知症高齢者日常生活自立度に有効値を有するレコードの選定

2006 年から 2016 年までの 11 年間に要支援または要介護のいずれかの区分と認定されたレコード 40,222 件（該当するレコードを有する参加者は 11,209 人）から、主治医意見書の認知症高齢者日常生活自立度（自立、A、B、A、B、M の 8 区分からなるスケールで、ローマ数字が大きい区分ほど認知機能の障害による介護の必要度が高い）に有効値が入力されていたレコード 39,655 件（該当するレコードを有する参加者は 11,154 人）を抽出した。

・認知症罹患時点の認定審査レコードだけを含む認知症登録の構築

主治医意見書の認知症高齢者日常生活自立度が A～M のいずれかの区分のレコードは 20,806 件、A～M のいずれかの区分と認定された履歴を有した参加者（自立度 A～M を要介護認知症とする場合の case 群）は 6,971 人であった。各参加者が初めて A～M のいずれかの区分と認定された時の二次判定日（二次判定日が無効値の場合は認定有効期間開始日）を要介護認知症罹患日とした。

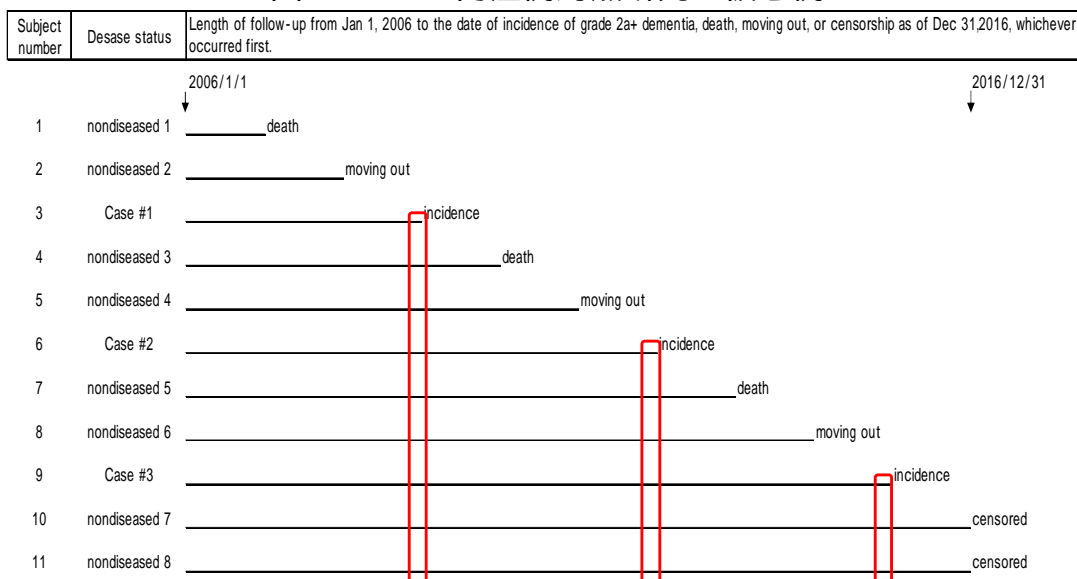
(3) 認知症罹患の危険因子を探索可能な解析用データセットの作成

認知症罹患症例と、地域、性別、年齢、研究開始時点から認知症罹患時点までの観察期間を対応させた対照症例とからなる 1:1 ペアを、統計解析ソフトウェア STATA の sttocc プロシジャを用いて作成した。有効な対照が得られたのは 6,405 組であった。これらの症例と対照のペアを解析対象とするコホート内症例対照研究 nested case-control によって、認知症罹患に関連する因子を探索できるようにした。本研究組織の解析担当者は、6,405 組の研究用管理番号リストの提供を受け、保有している曝露因子情報（追跡開始時点、追跡開始 5 年後および 10 年後に実施された生活習慣アンケートの回答）を結合することによって、中年期に把握された曝露因子情報と認知症罹患との関連を、条件付きロジスティック解析モデルを当てはめて検討できる。

検討の対象とする因子は、潜在的交絡因子（高血圧、糖尿病の既往・現病歴、教育歴）、肥満度、そして生活習慣因子（喫煙、飲酒、半定量的食品摂取頻度調査票から計算される栄養摂取状況、一日の身体活動度と余暇の身体活動度）である。

なお、コホート内症例対照研究では、認知症罹患者が、認知症に罹患する前の期間において、その罹患者よりも早く認知症に罹患した者の対照に選定されることがある。これは、図 1 に示す、コホート内症例対照研究の仮想例では、case #1 の対照として、case #2 と case #3 を含む

図 1. コホート内症例対照研究の仮想例



標本 #4～標本 #11 のどれもが、等しい確率で選定されることに現れている問題である。また、同じ標本が、異なる症例の対照として複数回選ばれることがある。図1では、たとえば標本 #11 が、case #1、case #2 および case #3 のどの症例についても、対照として選定される可能性があることに現れている問題である。このような、症例と対照とのコンタミネーションが結果に及ぼす影響に注意して検討を進める必要がある。

#### (4) 介護保険情報に基づく認知症罹患把握の妥当性の検討

高知県香南市で収集した資料にある要介護認定情報（この地域の研究参加者 7,557 人のうち 1,916 人の要介護認定情報 8,658 件）で、主治医による認知症にかかわる状況の判定と、介護保険者の調査員による認知症にかかわる状況の判定の一致状況を検討した。

収集したレコード 8,658 件のうち 7,787 件（90.2%）では、認知症高齢者の日常生活自立度について、主治医意見書記載のものと、市の要介護認定調査員が行った心身状況調査記載のもの両方が揃っていた。2つの情報源の間で認知症高齢者の日常生活自立度判定が一致したのは 3,239 件（41.6%）、一致の程度を表すカッパ係数は 0.301 と低かった。しかし、このスケールを「自立または」（要介護認知症なし）と「A～M」（要介護認知症あり）の2区分にすると、2つの情報源の間で認知症の有無の判定が一致したのは 6,470 件（83.1%）、カッパ係数は 0.648（中程度の一致を表す範囲の値）であった。この検討結果から、介護保険情報に基づいて介護が必要な認知症罹患の有無を判定することに十分な妥当性があると考えられた。

なお、本研究組織の研究分担者の山岸（主な発表論文等の項の雑誌論文）は、専門医が認知症と診断しかつ要介護認定されている場合を要介護認知症とし、これを黄金律にした検討で、主治医意見書の認知症高齢者日常生活自立度が A～M を要介護認知症とした場合の敏感度は 83%、特異度は 92%、主治医意見書の認知症高齢者日常生活自立度が A～M を要介護認知症とした場合の敏感度は 73%、特異度は 96%であったと報告した。従って、主治医意見書の認知症高齢者日常生活自立度が A～M を要介護認知症とすれば、認知症高齢者日常生活自立度が A～M を要介護認知症とする場合よりも、高い特異度を保ったまま要介護認知症把握の敏感度を高くできる。本研究でも、主治医意見書の認知症高齢者自立度が A～M を要介護認知症とする解析を追加する必要がある。

#### (5) 本研究成果の社会的または学術的意義

以下の2つが該当する意義である。

- ・ヒトを対象とする医学系研究などの倫理指針が制定される前に開始され、研究開始時点では認知症罹患を追跡項目として明記していない縦断研究において、認知症をアウトカムとする研究を実施することを可能にする手順を示すことができた。

- ・曝露因子計測時点と認知症罹患把握が可能になる時点との間に空白期間があることに対処できる解析方法として、観察期間を対応させるコホート内症例対照研究を採用し、日本人での認知症罹患の関連因子（危険因子と防御因子）を検討可能な解析用データベースを完成させた。今後、本研究組織の活動は、解析結果を論文発表する段階へ進む。それらの発表予定論文で報告するオッズ比を相対危険の代替値にすれば、中年期における慢性疾患管理と生活習慣が日本人での認知症罹患に及ぼす影響を定量的に記述できる人口寄与危険割合 population attributable risk の推計が可能になる。欧米での研究成果からしか計測できなかった認知症罹患に対する各因子の影響度を、日本人での研究成果から計測できるようになる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計1件)

Noda H, Yamagishi K, Ikeda A, Asada T, Iso H. Identification of dementia using standard clinical assessments by primary care physicians in Japan. *Geriatr Gerontol Int* 2018;18:738-744. (査読有) DOI:10.1111/ggi.13243

〔学会発表〕(計1件)

安田誠史、認知症研究の方策と課題、第29回日本疫学会学術総会、シンポジウム 新しいアウトカムへの挑戦、2019年1月、東京、第29回日本疫学会学術総会講演集、Supplement to *Journal of Epidemiology* Volume 29 (January 2019)、68

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

<https://epi.ncc.go.jp/jphc/730/3811.html>(共同研究者が運営するホームページでの本研究計画の開示)

## 6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：澤田 典絵

ローマ字氏名：SAWADA, norie

所属研究機関名：国立研究開発法人国立がん研究センター

部局名：社会と健康研究センター

職名：室長

研究者番号（8桁）：00446551

研究分担者氏名：山岸 良匡

ローマ字氏名：YAMAGISHI, kazumasa

所属研究機関名：筑波大学

部局名：医学医療学系

職名：准教授

研究者番号（8桁）：20375504

研究分担者氏名：津金 昌一郎

ローマ字氏名：TSUGANE, shoichiro

所属研究機関名：国立研究開発法人国立がん研究センター

部局名：社会と健康研究センター

職名：センター長

研究者番号（8桁）：40179982

研究分担者氏名：井上 真奈美

ローマ字氏名：INOUE, manami

所属研究機関名：国立研究開発法人 国立がん研究センター

部局名：社会と健康研究センター

職名：部長

研究者番号（8桁）：70250428

(2)研究協力者

なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。