

痴呆患者の7年間の生命予後に影響する要因分析

モトナガ タクロフ アサダ タカシ
元永 拓郎* 朝田 隆**

目的 アルツハイマー型痴呆 (AD) と脳血管性痴呆 (VD) の在宅患者を対象に7年間の生命予後に影響する要因分析を行った。在宅痴呆患者の生命予後に関する研究は、その重要性にも関わらず多くない。特に日本人を対象にした研究はほとんどなかった。また、在宅患者に介護状況が重要であることは言うまでもないが、介護要因が生命予後に影響するかどうかを検討されたことはなかった。そこで本研究では、本人や介護者の要因が生命予後にどのような影響があるか検討した。

方法 1992年に山梨県下の複数機関において、ADまたはVDと診断された145人 (男性56人, 年齢 77 ± 7.9 ; 女性89人, 年齢 80 ± 8.5) を対象とした。7年間フォローアップし、性別や年齢など本人に関する変数と家族数、社会資源の利用などの介護に関する変数を独立変数とし、生命予後を従属変数としてCox回帰分析を行った。

結果 全対象者とAD患者群とも、高年齢、男性、心身機能、骨折・転倒が生命予後を不良と予測する要因であった。痴呆を疾患別にみるとVDの方がADと比べて生命予後が不良であった。年齢と性別をコントロールすると、骨折・転倒のオッズ比は1.7 (95%信頼区間1.1-2.6) であり有意に生命予後を不良にした。なお、これらの変数に介護者の変数を加え解析したが、介護者変数の生命予後への影響はみられなかった。また、アポE遺伝子データが得られたAD患者64人では、改めて骨折・転倒の影響が指摘された。さらにアポEが4型を持つと予後が良好となる傾向がみられた。

結論 骨折・転倒は生命予後を不良にする。この知見は今後の痴呆患者ケア上でも重視されるべきである。

Key words : アルツハイマー型痴呆, 脳血管性痴呆, 生命予後, 転倒, 骨折, Cox回帰分析

I はじめに

痴呆患者の生命予後を研究する意義は以下の点にある。まず予後に影響する要因を知り得たら、それを用いて個々の患者の生命予後をある精度で予測できる。これは本人および家族の生活設計ならびに彼らへのカウンセリングには必須である。次に予後に寄与する要因を知ることは介入サービスの基礎になり得る。同時に臨床経過のパターンが把握できれば適切なサービスメニューの立案にも有用である。さらに医学、医療面での意義も大

きい。例えば近年開発が活発な抗痴呆薬の治験であれば、医学的な症状や問題行動等の評価のみでは不十分であり、予測される生命予後をふまえて評価する必要がある。

こうした痴呆患者の生命予後についての初めての報告は1945年になされたものの、今日までの報告数は多くない。嚆矢となるCamargoとPrestonによる報告¹⁾は1938年から1940年の間に精神病院に入院した痴呆性疾患の患者を対象にしている。それによれば3年間の観察期間内に、脳動脈硬化症と診断されたものの66%が、老人性精神病の71%が死亡したとされる。なおこの報告では診断方法については記述されていないが、脳動脈硬化症は脳血管性痴呆 (以下ではVDと略す) に、老人性精神病はADにほぼ対応していると考えられる。

生命予後に関する従来の研究は、対象数、母集

* 帝京大学大学院文学研究科臨床心理学専攻

** 筑波大学医学部精神神経科

連絡先: 〒192-0395 東京都八王子市大塚359

帝京大学大学院文学研究科臨床心理学専攻

元永拓郎

団などの点で必ずしも十分とは言えなかった。対象数は100人以下が多く、母集団は病院通院者である場合が多かった。最近になってこれらの問題点を克服した前向き縦断調査の結果がいくつか発表されている。それらの概要²⁾を、人口学的変数、症状や症候に関する変数に分け以下に要約した。

まず人口学的変数についてである。AD患者において生命予後不良を予測する要因として、女性よりは男性であることが指摘されている。また若年の発症を予後不良要因とした報告もあるが、多くはやはり高齢発症のほうが悪いとしている。これに関して Burns ら³⁾は一般人口集団年齢で調整した死亡率は、高齢発症者と比べると若年発症者で高いことを示した。ところでAD発症の危険因子として既に確立したものにアポリポ蛋白E4型遺伝子(以下ではアポE4と略す)がある⁴⁾。この遺伝子型が生命予後にどう関わるかを検討したものは今のところ少ない。

次に症状や症候に関する変数である。診断、特に痴呆性疾患の大部分を占めるADとVDの生命予後が比較されてきた。結論として両者には差がないとするか、VDの方が不良としたものが多い。差がないとする研究でも、統計学的に有意ではないがVDの方が不良としたものがある。また両疾患とも男性のほうが予後不良とされるが、その傾向はVDで顕著である。また予後不良には、認知機能が悪いこと、行動異常すなわち問題行動が目立つこととの関連が指摘されている²⁾。これらの徴候は初回調査の時点での痴呆の進行を示唆する所見であろう。さらに、視覚構成能力の障害や失語が高い死亡率と関係するとした報告もある²⁾。また問題行動、とくに徘徊ならびに転倒がみられる者は生命予後が悪いとした報告がある。逆に人物誤認やうつ病の存在は予後良好を示唆するというものもあるが、必ずしも確立された見解ではない。なお数少ないが、脳波や頭部CT所見が予後判定に有用とした報告もある⁵⁾。

ところで転倒・骨折の問題は近年高齢者医療の重要課題として注目されている。なぜならこれらは寝たきりの原因として多いからである⁶⁾。しかも多くは事故に起因するので、寝たきりの原因となる他の身体疾患よりも予防可能性が高いかもしれない。さらに高齢者の場合、転倒が骨折など重

篤な結果に至らなくても、また転ぶのを恐れて活動を制限するため、心身の機能低下を招くことも稀でない⁷⁾。

転倒の危険性を予測する大きな要因の1つは痴呆症だとされる⁶⁾。また高齢者に限れば、転倒・転落による死は不慮の事故死として最多である。とすれば転倒は痴呆患者の心身機能やさらに生命の予後を左右する要因かもしれない。ところがこの点に注目して行われた生命予後の研究報告は1つにすぎない⁸⁾。また、在宅痴呆患者への介護の重要性は強調されており、家族への介入が施設入所を延期させるという研究も見受けられる⁹⁾。つまり家族等の介護環境の要因が症状の表れ方や進行に影響を与える可能性を示唆している。しかし、介護の諸要因で患者の生命予後に影響するものがあるかを検討した研究はなされていない。

我々は在宅痴呆患者を対象に1992年から一連の調査を継続し、既にその結果の一部を報告してきた¹⁰⁻¹²⁾。これまでに知りえた限り、わが国では在宅の痴呆性疾患患者を対象に長期にわたって行われた生命予後の調査報告は存在しなかった。そこで本稿では、7年間の調査結果をもとに生命予後に関する検討を行った。その目的は、調査開始時点の変数のうち何が生命予後に寄与するかを明らかにすることである。特に本研究では骨折・転倒の影響に着目した。また、先行研究ではほとんど触れられていない家族数や社会資源活用の有無などの介護要因も変数として考慮した。さらに、先行研究からADの生命予後が注目を集めている。本研究では、アポE4の寄与を新たな視点として取り入れ、AD群の予後について特に分析を加えた。

II 対象と方法

1. 対象と調査方法

山梨県における在宅の痴呆患者を対象とした。選択バイアスを可及的に避ける目的で、対象は3つのルートから募った。すなわち大学・市中病院の外来患者、家族会の会員が介護する患者、公的機関が支援サービスの対象として把握している患者で、DSM-III-R (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition: 精神疾患の診断統計マニュアル第4版)で痴呆と診断され、さらに在宅である人を、1992年2月の時点

でリストアップした。そのうち本人と家族に接触ができ、研究について十分な説明をした上で本人と介護者それぞれから同意を得た場合に研究対象となった。なお、本人に同意能力が乏しいと推測された場合は、介護者が同席しているところで本人から同意を得、その上で介護者からの同意も得た。最終的に145人が研究にエントリーされた。1992年2月から約1年の間にすべての対象の自宅を訪問して、患者自身と主たる介護者と初回の調査面接を行った¹³⁾。その後年1回まづ電話連絡し対象の本人の生死を確認した。死亡していた場合にはその日時を記録した。生存し在宅生活を継続していた場合は訪問のうえ初回と同様の調査を行った。この方法で7年間フォローアップした。

初回調査時の調査項目は、先行研究を参考にし生命予後と関連あるとされた変数を選択した。特に、骨折・転倒とアポE4遺伝子型の影響は、本研究の主な目的である。また、介護要因の生命予後への影響は、本人に関する変数の影響を確定した上で、補足的に分析を行った。

対象者本人に関する変数としては、性別、年齢、診断、教育年数、知覚機能、調査時点から1年以内の転倒または骨折の既往、ADL (Barthel Indexにより測定)¹⁴⁾、痴呆重症度 (CDR)¹⁵⁾、知能評価 (改訂長谷川式簡易知能評価尺度: HDSR)¹⁶⁾、問題行動検査 (Troublesome Behavior Scale: TBS)¹⁰⁾を調べた。転倒または骨折の既往は、対象者本人と介護者に確認し、本人のみが報告しても介護者が否定する場合は「既往なし」とした。また介護者変数に関しては、続柄、家族数、介護負担度 (Caregivers' Burden Scale: CBS)¹⁷⁾、介護者の精神健康度 (General Health Questionnaire: GHQ)¹⁸⁾、社会資源利用の有無を調べた。表1にそれらの変数の概要を示した。

2. 調査項目の処理

年齢は、先行研究に従いまた対象者の平均年齢に近い80歳を基準として、80歳未満と80歳以上の2群に分けた。痴呆の基礎疾患は、DSM-III-RとNINCDS-ADRDA¹⁹⁾ (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke [NINCDS] and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association [ADRDA]) によってADとVDに2分した。調査までの1年間に骨折または転倒を経験したと介護者や家族が把握

表1 初回調査の結果概要

	対象者 (n=145)	ADのみ (n=102)
〈本人変数〉		
性別;女性	61%	68%
年齢;平均年齢	79.1歳 (55-98)	79.5歳 (55-97)
診断;アルツハイマー病	70%	100%
教育歴;平均(範囲)	9.0年 (1-15)	9.1年 (1-15)
転倒・骨折;あり	39%	41%
知覚機能;障害あり	61%	60%
機能得点;平均(範囲)	0.0 (-2.5-2.9)	0.1 (-2.5-2.6)
問題行動;平均(範囲)	0.0 (-1.8-4.4)	0.3 (-1.6-4.4)
〈介護者変数〉		
介護者:嫁	66%	73%
家族数:4人以上	43%	48%
介護負担得点	0.0 (-2.7-3.9)	-0.1 (-2.7-3.9)
社会資源:利用あり	60%	55%

- 機能得点 = 0.579875*HDSR 標準化得点
+ 0.526374*BARTHEL 標準化得点
+ 0.621832*CDR 標準化得点
- 介護負担得点 = GHQ 標準化得点 + BURDEN 標準化得点

していた場合、骨折・転倒の既往ありとした。視力、聴力、コミュニケーション能力について支障の有無を家族に聴取し(テスト、再テストにより信頼性を検討したが、いずれも $\kappa > 0.9$)、家族が支障ありとした場合は知覚機能に障害ありとした。ADL, CDR, HDSRの得点はいずれも心身機能を表す指標である。そこで統計処理に際して変数の数を絞り込む目的で、各変数をそれぞれの平均で除したものを標準偏差で割り標準化得点とし、その主成分分析から得られた主成分を用い機能得点 (Function と称す) を合成した。問題行動 (TBS) は我々によって開発された scale で、信頼性や妥当性は既に検証されている¹⁰⁾。これも3要因の得点を標準化し主成分分析から得られた主成分で合成した上で解析に用いた。

介護者変数については、続柄 (介護者の本人との関係: 配偶者, 配偶者以外) と家族数 (4人未満, 4人以上) を把握した。CBS と GHQ は介護者の心身の負担度を示す変数なので、その標準化得点の合計を介護負担得点とした。また私的もし

くは公的な社会資源利用歴も調べた。このように介護者変数として、続柄、家族数、介護負担点、社会資源利用歴の4変数を解析に用いた。

3. 解析方法

対象者集団の診断 (AD と VD) 別に Kaplan-Meier 生存曲線を描き、診断によって生命予後に有意な差があるかを検定した。また本研究で注目している骨折・転倒の既往の有無別の Kaplan-Meier 生存曲線を描き、骨折・転倒の既往の有無の生命予後への影響を検定した。

次に、全対象者のエントリー時の変数を比例ハザードモデルに投入し Cox 回帰分析を行うことで生命予後との関連を調べた。解析に先立って比例ハザード性が保証されているか検討した。すなわち各変数ごとに2重対数プロットを出力し視覚的に比例ハザード性を確認した。連続量の変数については平均値で2群に分類し2重対数プロットを出力し検討した。対象者本人に関する変数は、性別 (男か女)、年齢 (80歳未満か80歳以上)、診断 (AD と VD)、教育年数、転倒または骨折の既往、知覚機能、機能得点、問題行動の8変数である。これらの変数を用いて Cox 回帰分析を行った。次に性別と年齢を層別化変数として、他の6変数で Cox 回帰分析を行うとともに、変数選択法 (ステップワイズ法) で P 値が0.05未満の変数を選択した。ここで性別と年齢で層別化した理由は、性別と年齢は生命予後に影響する最大の要因であると先行研究で指摘されており、これら2変数の影響を取り除いた上で他変数の影響を正確に分析するためである。また、ステップワイズ法を選んだのは、より大きく影響する変数を選ぶための標準的な統計的方法との理由からである。

また、対象者本人の要因を考慮した上で介護者要因が生命予後へ影響するか否かに注目した。そこで、上記の解析で選択された変数に介護者要因4変数を追加して、Cox 回帰分析を行った。

さらに AD 群だけを対象にして上記の Cox 回帰分析と同様な処理を行った。AD 群中1994年時点で在宅しており本人と家族に検査の承諾をもらった64人については、アポ E 遺伝子の情報が得られた。その64人に関してはアポ E4 型の有無も変数として追加し生命予後への関連を分析した。

以上の統計解析には SAS 統計パッケージを使用した。また Cox 回帰分析では EXACT 法を採

表2 初回調査時転倒・骨折の既往の有無で分けた本人変数の結果概要 (n=145)

変数	初回時 転倒・骨折	
	あり (n=57)	なし (n=88)
〈本人〉		
性別; 女性	61%	61%
年齢; 80歳以上	53%	52%
診断; アルツハイマー病	74%	68%
教育歴; 平均 (SD)	8.6 (2.2) 年	9.3 (2.3) 年
知覚機能; 障害あり	68%	57%
機能得点; 平均 (SD)	-0.3 (1.5)	0.2 (1.6)
問題行動; 平均 (SD)	0.1 (1.5)	-0.1 (1.4)
生命予後†: 死亡	74%	57%*
〈介護者〉		
介護者: 妻以外	72%	63%
家族数: 4人以上	45%	41%
介護負担度	0.0 (1.6)	-0.0 (1.8)
社会資源: 利用あり	61%	59%
〈2年目調査時〉		
転倒・骨折	50%	30%*

* χ^2 -test (df=1) $P < 0.05$

無印 t-test (df=143) または χ^2 -test (df=1) で $P < 0.05$ で有意差なし

† 7年間のフォローアップ期間に死亡が確認された割合

^ 2年目調査時、初回時転倒・骨折あり (n=52)、なし (n=84) のみフォローアップされた。

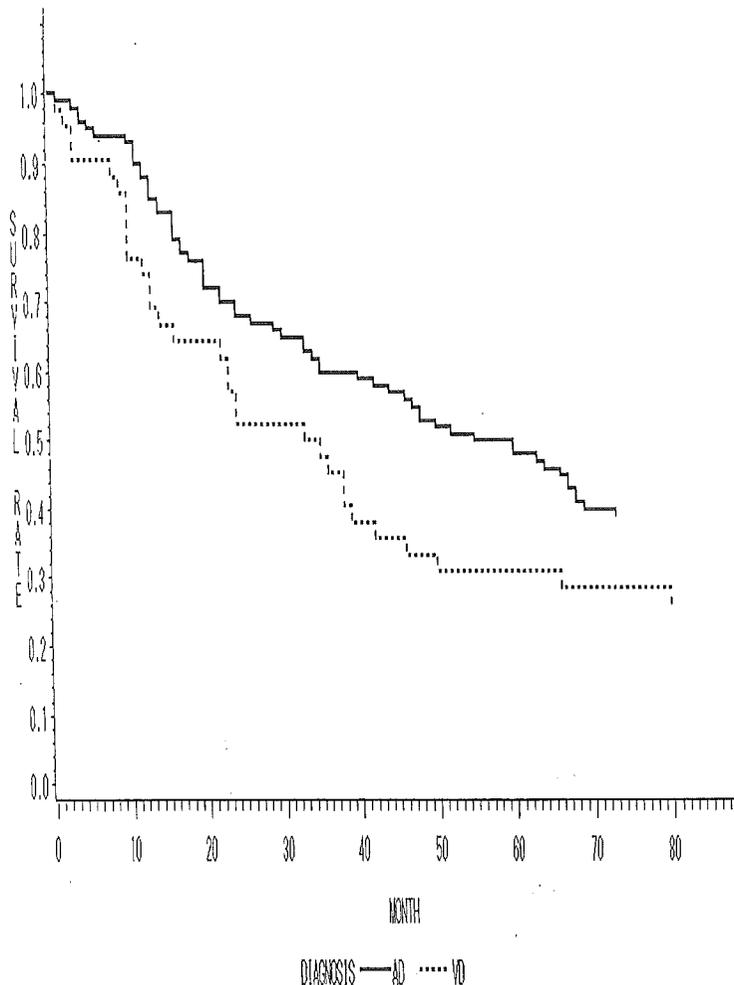
他の転倒・骨折あり (n=5)、なし (n=4) は、死亡または脱落で2年目の情報が得られなかった。

用した^{20,21)}。

Ⅲ. 結 果

全対象者の初回調査時の属性や測定結果を表1に示した。性別では女性が61%を占め、年齢は平均79.1歳であった。診断はADが66%を占め、残りがVDであった。教育年数は平均9.0年であった。エントリー時、1年以内に生じた骨折または転倒の既往ありは39%に達していた。ADL, CDR, HDSR 得点は、表下の式のように合成された機能得点として示した。また、介護者の変数については、GHQ, CBS 得点の標準化得点を合計した介護負担得点を表中に示した。また表にはAD群に限った初回調査結果も示したが、全対象者における結果とほぼ同様の値であった。

図1 診断別 Kaplan-Meier 生存曲線



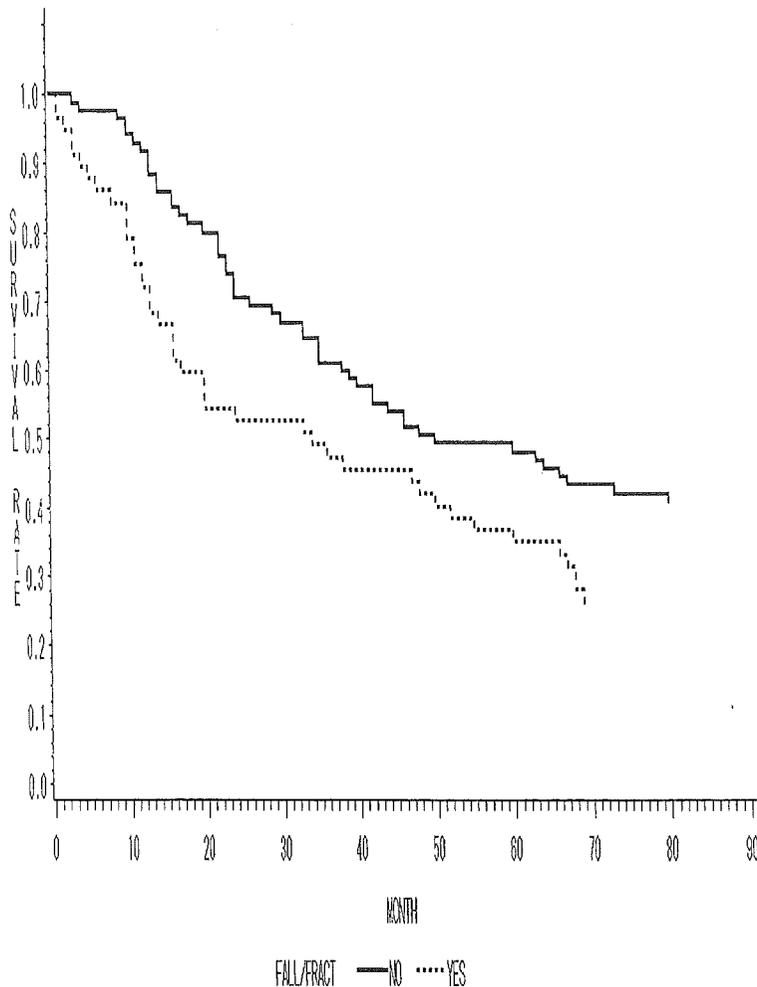
初回調査時の1年以内に生じた転倒・骨折と他変数との関連を表2に示したが、生命予後以外に $P=0.05$ 水準で統計的有意差を示した変数はなかった。ちなみに、初回調査時の転倒・骨折があった患者は、翌年フォローアップ時の転倒や骨折の既往が有意に多かった。

7年間のフォローアップで92人(63%)が死亡し、50人(34%)が生存し、3人(3%)が途中で脱落すなわち情報が得られず予後不明となった。対象者の診断別(ADとVD)のKaplan-Meier生存曲線を図1に示した。この曲線に示されるとおりVDの方が生命予後不良であった(log-rank test: χ^2 value=3.9, $P<0.05$)。次に、転倒・骨折の既往の有無別のKaplan-Meier生存曲

線を図2に示したが、転倒・骨折の既往有の患者が生命予後が不良であった(log-rank test: χ^2 value=5.0, $P<0.05$)。

全対象者($n=145$)に対するCox回帰分析の結果を表3に示した。まず対象者本人の8変数を投入した場合、男性や高齢、VDと生命予後不良と関連があり、高い機能得点が生命予後に良好な影響を与えていた。これに対し、転倒・骨折の既往は生命予後に有意な悪影響を及ぼしていた(表3a左)。性別と年齢を層別変数として他の変数と生命予後との関連を分析した場合もVDと転倒・骨折の既往有が生命予後に悪影響を、高い機能得点が良好な影響を及ぼしていることが示された(表3a中)。そこで、性別と年齢を層別変数

図2 転倒・骨折の既往の有無別の Kaplan-Meier 生存曲線



とした上で、他の6変数をステップワイズ法で変数選択すると、診断と転倒・骨折の既往、機能得点の変数選択された(表3a右)。

そこで、変数選択された対象者本人の3変数に介護者要因の4変数を追加してCox回帰分析を行った(表4左)。しかし、4つの介護変数いずれも生命予後との有意な関連はなかった。

上記の結果をまとめると、痴呆患者の生命予後に、過去1年間の転倒・骨折の既往が影響を及ぼすことが示された。また生命予後に影響することが以前より指摘されている変数の影響を考慮した上でも、転倒・骨折の既往が生命予後を不良にするとの結果を得た。

次にAD患者のみ(n=102)に対して上記と

同様に行ったCox回帰分析結果を表3bに示した。機能得点の影響は有意でなくなったが、転倒・骨折の既往は変数選択され有意に生命予後に影響していることが示された。介護者変数を追加したCox回帰分析は表4右に示したが、生命予後に有意に影響する介護変数はなかった。

最後にAD患者でアポEの情報のある患者(n=64)に関して、初回調査変数にアポE4の有無を変数として追加し生命予後への影響をCox回帰分析で調べた(表5)。アポE4が生命予後に良好な影響を与えている傾向が示された($P<0.1$)。しかし性別と年齢を層別化するとその影響は消え、骨折・転倒の既往のみが生命予後を不良にする傾向を示した。

表3 生命予後と本人変数との関連 (Cox 回帰分析)

変数	層別なし		性・年齢層別		変数選択 (性・年齢層別)	
	RR	95%CL	RR	95%CL	RR	95%CL
a) 全対象者 (n=145)						
性別; 男性	1.9**	1.2-3.0	—	—	—	—
年齢; 80歳以上	2.3**	1.4-3.6	—	—	—	—
診断; VD	1.6*	1.0-2.6	1.5†	1.0-2.5	1.6*	1.0-2.6
教育歴	1.0	0.9-1.1	1.0	0.9-1.1	—	—
転倒・骨折; あり	1.7*	1.1-2.6	1.7*	1.1-2.7	1.7*	1.1-2.6
知覚機能; 障害あり	0.9	0.6-1.5	1.0	0.6-1.6	—	—
機能得点; 高い	0.8*	0.7-1.0	0.8*	0.7-1.0	0.8**	0.7-1.0
問題行動得点; 高い	0.9	0.8-1.1	0.9	0.8-1.1	—	—
b) ADのみ (n=102)						
性別; 男性	2.2**	1.3-3.9	—	—	—	—
年齢; 80歳以上	2.5**	1.4-4.6	—	—	—	—
診断; VD	—	—	—	—	—	—
教育歴	1.0	0.9-1.2	1.0	0.9-1.2	—	—
転倒・骨折; あり	2.0*	1.1-3.4	1.9*	1.1-3.3	1.8*	1.1-3.1
知覚機能; 障害あり	1.0	0.6-1.9	1.2	0.6-2.3	—	—
機能得点; 高い	0.9	0.7-1.1	0.9	0.7-1.1	—	—
問題行動得点; 高い	0.9	0.8-1.1	0.9	0.8-1.1	—	—

* $P < 0.05$ ** < 0.01 変数選択は $P = 0.05$ を基準に STEPWISE 法で行った

表4 生命予後と本人変数, 介護者変数との関連 (Cox 回帰分析: 性・年齢は層別化してある)

変数	全対象者 (n=145)		ADのみ (n=102)	
	RR	95%CL	RR	95%CL
本人変数				
診断; VD	1.5†	1.0-2.5	—	—
転倒・骨折; あり	1.7*	1.1-2.7	1.7†	1.0-3.0
機能得点; 高い	0.8*	0.7-1.0	0.9	0.7-1.1
介護者変数				
介護者; 配偶者以外	1.0	0.5-1.9	1.3	0.5-3.2
家族数; 4人以上	0.7	0.5-1.2	0.7	0.4-1.3
介護負担得点; 高い	1.0	0.9-1.1	0.9	0.8-1.1
社会資源; 利用あり	1.3	0.8-2.1	1.3	0.7-2.4

† $P < 0.1$ * $P < 0.05$

表5 ADでアポE4情報のある患者 (n=64) における生命予後と本人変数との関連 (Cox 回帰分析)

変数	層別なし		性・年齢層別	
	RR	95%CL	RR	95%CL
性別; 男性	2.3†	0.9-5.7	—	—
年齢; 80歳以上	3.9**	1.4-10.5	—	—
教育歴	1.1	0.9-1.5	1.2	0.9-1.5
転倒・骨折; あり	2.5†	1.0-6.2	2.5†	1.0-6.3
知覚機能; 障害あり	0.6	0.2-1.6	0.7	0.3-2.0
機能得点; 高い	1.0	0.7-1.5	1.0	0.7-1.5
問題行動得点; 高い	0.9	0.7-1.3	0.9	0.7-1.2
アポE: 4型	0.5†	0.2-1.1	0.5	0.2-1.2

† $P < 0.1$ * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ 変数選択は $P = 0.05$ を基準に STEPWISE 法で行い、変数選択されたものはなかった

Ⅳ 考 察

1. 研究方法に関する検討

今回の研究方法や結果の妥当性に関していくつか検討する必要がある。まず対象者の選択バイアスである。例えば転倒や骨折の既往が医療機関へのアクセスに影響を及ぼす可能性もある。よって本研究の対象者はすべて在宅者にし、また病院外来のみでなく他の2つの経路からも対象者を募った。表2に示すように、転倒・骨折の既往で有意差が生じた変数がないことから選択バイアスの影響は少ないと考えられる。また、複数機関で対象者を募ったことで、地域性や社会階層、ADLの程度での偏りもある程度弱められたと考えられる。

生命予後への影響の考えられる心疾患、悪性新生物などの身体疾患やその治療状況を変数として扱わなかったのは、本研究の限界のひとつと考えられる。しかし対象者が在宅者であることから、重症の身体疾患のある患者は対象に含まれないため、身体疾患の影響はある程度弱められたと考えられる。また、ADL変数も含まれた機能得点が身体疾患の影響を間接的に評価している。よって得られた結果は、身体疾患の影響をある程度考慮していると言えよう。

フォローアップ期間が7年間である。図1に示すように生存率は一定の割合で減少しており、痴呆という疾病の特徴を考えても、これ以上観察期間を増やすことでその傾向が大きく異なるとは考えにくい。しかも、知りえた限りで7年間の死亡率については比較できる先行研究は存在しなかった。つまりフォローアップ期間が7年間というのは、他の研究と比較しても十分に長く、累積死亡数を検討する上で好ましい。ただし、把握時の情報でその後時間の経過によって変化する可能性のある変数については、フォローアップ期間が長いことが必ずしも好ましい訳ではないことも考慮する必要がある。

先行研究の中で、対象数100人以上で5年間の死亡率を算出した報告が4つ(対象はすべてAD)存在した^{9,22-24)}。それらをまとめると初回調査時の年齢が平均で74.9(70-77.6)歳である。そして5年間の死亡率は45(40-50)%と報告されている。

我々の対象のうちAD患者における初回調査時

の平均年齢は79.4歳であり、5年間の死亡率は50%であった。単純に比較はできないものの、我々の得た結果は従来報告されたものと大差はないと思われる。

次にAD患者の生命予後を占む要因として指摘されたもののうち男性、年齢が高いこと、身体機能が悪いことについては従来からの代表的な予測因子である²⁾。さらにADとVDの生命予後比較ではやはりVDのほうが不良であった。したがって結果概要は従来からの報告と類似しており、本研究の妥当性を間接的に支持するものと思われる。

なお本研究では、痴呆症発症時期を解析への変数に採用しなかった。これは予備的解析で、年齢の変数があれば発症時期の影響がほとんどなくなることを確認したことと、先行研究の多くが把握時年齢を用いていることによる。しかし痴呆患者の予後を正確に把握するには、発症時期からのフォローアップが必要となるので今後の課題とした。

2. 解析方法に関する検討

本研究では、死亡の情報を把握できなかった対象の生存期間の情報を生かすために、Cox回帰分析を行い解析の精度を高めた。変数の比例ハザード性をあらかじめ確認することでCox回帰分析に投入する妥当性を検証した。

性と年齢が生命予後に大きく影響することは既に先行研究に共通して指摘されている。そこで我々が注目した骨折・転倒の既往の影響をより厳密に評価するために、性と年齢を層別化した上でさらに変数選択を行った。その結果でも骨折・転倒の生命予後への有意な影響が再確認された。対象をADのみに限っても、骨折・転倒の影響が確かめられた。よって他要因の影響を受けない骨折・転倒の独立した寄与が強く示唆される。

3. 転倒・骨折の影響について

痴呆患者の生命予後を検討する上で、転倒や徘徊を考慮した先行研究は1つに過ぎず、そこでは徘徊または転倒があると生命予後は不良であったと示されている⁹⁾。そして、転倒を繰り返す者では、更なる転倒を恐れて活動を制限する結果長期的には機能低下を促進し、ひいては生命予後を悪くすると考察している。また転倒して寝たきり状態になることで、肺塞栓や誤えん性肺炎など新たな生命の危険性に結びつきやすくなると考察して

いる。

痴呆患者のみでなく一般の在宅高齢者においては、転倒・骨折の生命予後への影響、特に繰り返し転倒の影響がこれまでの研究で指摘されている^{25,26)}。また過去の転倒がさらなる転倒のリスクを高める^{27,28)}との指摘もある。さらに、1回転倒した人は、再度の転倒への恐怖心を持ち、認知機能が不良の場合、恐怖心の程度が高まるとの研究もある²⁹⁾。よって転倒した痴呆患者は再度の転倒への恐怖心が一般の高齢者より高まる可能性があるろう。

本研究では、機能低下の影響を考慮しても、転倒・骨折の既往のみで生命予後が不良となるとの結果が、在宅痴呆患者全対象者でもAD患者のみでも得られた点が新しい知見のひとつである。痴呆老人のケア上、転倒や骨折を予防することの重要性が、生命予後の観点からも改めて示されたと言えよう。また、転倒や骨折の既往のある患者は、続けて転倒・骨折する可能性が高いことも結果に示された。転倒や骨折の既往が長期的にどのような影響を心身機能に与えるか検討を深めていきたい。

なお、転倒・骨折の既往の報告は、家族から情報を得たため、転倒が正確に情報を得られているか検討したい。過去の研究では、転倒していないのに「した」と報告する場合よりも、転倒したのに「していない」と報告する場合の方が多いと指摘されている^{30,31)}。本研究において、転倒・骨折の既往の有無と他の変数の間には有意な関連はなく、情報の誤りがある群に偏って発生したとの積極的な知見は得られていない。しかし転倒情報の信頼性についてはさらなる研究が必要となるろう。

4. 介護要因の影響について

介護要因に関して生命予後との関連は本研究ではみられなかった。そのことから単純に介護要因が無関係とは結論づけられない。今回は介護要因のうちでも、介護者、家族数、介護負担得点、社会資源利用の4要因を用いた。しかし、これらの変数以外にも、痴呆老人と介護者との関係がよいかどうか、介護者の身体的健康度などが関係する可能性は十分にある。介護者への介入が施設入所を延期させたとする研究では、介護者への十分なカウンセリングが施設入所をさせない要因として重要であることを示している⁹⁾。どのような介

護変数を選択するかが今後の課題である。

5. アポE4との関連について

AD患者におけるアポE4と生命予後の関係について、今回の調査では10%水準での関連が認められた。有意水準に達しないもののアポE4遺伝子を持つ者の方がむしろ生命予後が良い傾向があるとのSternらの報告と同様の結果である³²⁾。しかし、この点について最初の検討を行ったCorderらは生命予後と無関係であったと報告しており、見解が分かれるところである³³⁾。本研究でも性と年齢の層別化によって、アポE4の影響はみられなくなった。アポE4は発症年齢を規定することは確証されているが、生命予後については少なくとも生命予後不良を占う強い要因ではなさそうである。

(受付 2000.12. 6)
(採用 2002. 4.19)

文 献

- 1) Camargo O, Preston H. What happens to patients who are hospitalised for the first time when over sixty-five years of age. *Am J Psychiatry* 1945; 102: 168-173.
- 2) Burns A, Lewis G. Survival in dementia. in Burns A. ed. *Ageing and dementia*. Boston: Edward Arnold, 1993; 125-143.
- 3) Burns A, Lewis G, Jacoby R, et al. Factors affecting survival in Alzheimer's disease. *Psychological Medicine* 1991; 21: 363-370.
- 4) Corder EH, Saunander AM, Strittmatter WJ, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late-onset families. *Science* 1993; 261: 921-923.
- 5) Claus JJ, van Gool WA, Teunisse S, et al. Predicting survival in patients with early Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998; 9: 24-293.
- 6) Kenny RA. Falls and syncope. in Evans JG, Williams TF, Beattie BL, ed. *Oxford Textbook of Geriatric Medicine*. Oxford: Oxford UP, 2000; 111-124.
- 7) Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1988; 219:1701-1707.
- 8) Walsh JS, Welch HG, Larson EB. Survival of outpatients with Alzheimer-type dementia. *Ann intern Med* 1990; 113: 429-434.
- 9) Mittelman MS, Ferris SH, Shulman E, et al. A family intervention to delay nursing home placement of patients with Alzheimer disease. A randomized controlled trial. *JAMA* 1996; 276: 1725-1731.

- 10) Asada T, Kariya T, Kinoshita T, et al. Predictors of fall-related injuries among community-dwelling elderly people with dementia. *Age Ageing* 1996; 25: 22-28.
- 11) Asada T, Kariya T, Yamagata Z, et al. ApoEε4 allele and cognitive decline in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1996; 47: 603.
- 12) Asada T, Kinoshita T, Morikawa S, et al. A prospective 5-year follow-up study on the behavioral disturbances of community-dwelling elderly people with Alzheimer Disease. *Alz Dis Assoc Disord* 1999; 13: 202-208.
- 13) 朝田 隆, 吉岡 充, 森川三郎, 他. 痴呆患者に対する介護者よりみた基本的介助状況評価票(ABCD)の作成. *日本公衛誌* 1994; 41: 105-113.
- 14) Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel index. *Maryland State Med J* 1965; 14: 61-65.
- 15) Hughes CP, Berg L, Danziger WL, et al. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982; 140: 566-572.
- 16) 加藤信司, 下垣 光, 小野寺敦志, 他. 改訂長谷川式簡易知能評価スケールHDS-Rの作成. *老年精神医学雑誌* 1991; 2: 1339-1347.
- 17) 木之下明美, 朝田 隆. 在宅痴呆性老人に対する介護にかかわる社会・家庭的負担評価票(CBS)の作成とその臨床的意義の検討. *老年社会学* 1999; 21: 76-85.
- 18) Gilleard CJ, Belford H, Gilleard E, et al. Emotional distress among the supporters of the elderly mentally infirm. *Br J Psychiatry* 1984; 145: 172-177.
- 19) McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984; 34: 939-944.
- 20) Allison PD. Survival analysis using the SAS system - a practical guide. North Carolina: SAS Institute Inc, 1995.
- 21) 大橋靖雄, 浜田知久馬. 生存時間解析—SASによる生物統計. 東京: 東京大学出版会, 1995; 105-121.
- 22) Barclay LL, Zemcov A, Blass JP, et al. Survival in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neurology* 1985; 35: 834-840.
- 23) Becker JT, Boller F, Lopez OL, et al. The natural history of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1994; 51: 585-594.
- 24) Heyman A, Peterson B, Fillenbaum G, et al. The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part XIV: Demographic and clinical predictors of survival in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1996; 46: 656-660.
- 25) Dunn JE, Rudberg MA, Furner SE, et al. Mortality, disability, and falls in older persons: The role of underlying disease and disability. *American Journal of Public Health* 1992; 82: 395-400.
- 26) Donald IP & Bulpitt CJ. The prognosis of falls in elderly people living at home. *Age and Ageing* 1999; 28: 121-125.
- 27) 安村誠司, 芳賀 博, 永井晴美, 他. 農村部の在宅高齢者における転倒の発生要因. *日本公衛誌* 1994; 41: 528-573.
- 28) Mahoney JE. Immobility and falls. *Clinics in Geriatric Medicine* 1998; 14: 699-726.
- 29) Vellas BJ, Wayne SJ, Romero LJ, et al. Fear of falling and Restriction of mobility in elderly fallers. *Age and Ageing* 1997; 26: 189-193.
- 30) Cummings SR, Nevitt MC, Kidds S. Forgetting falls, The limited accuracy of recall of falls in the elderly. *Journal of the American Geriatrics Society* 1988; 36: 613-616.
- 31) 芳賀 博, 安村誠司, 新野直明, 他. 在宅老人の転倒に関する調査法の検討. *日本公衛誌* 1996; 43: 983-988.
- 32) Stern Y, Tang MX, Albert MS, et al. Predicting time to nursing home care and death in individuals with Alzheimer disease. *JAMA* 1997; 277: 806-812.
- 33) Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al. Apolipoprotein E, survival in Alzheimer's disease patients, and competing risks of death and Alzheimer's disease. *Neurology* 1995; 45: 1323-1328.

A 7-YEAR FOLLOW-UP STUDY OF CASES WITH DEMENTIA TO IDENTIFY PREDICTORS OF MORTALITY

Takuro MOTONAGA* and Takashi ASADA^{2*}

Key words : Alzheimer's disease, Vascular dementia, Prediction of mortality, Fall, Fracture, Cox regression analysis

Objectives To identify factors associated with mortality in cases with Alzheimer's disease (AD) and vascular dementia (VD), we conducted a seven-year follow-up study.

Methods Subjects were recruited through three agents in Yamanashi prefecture. A total of 145 patients (56 men, 89 women, age at baseline 77 ± 7.9 , 80 ± 8.5 years respectively) with AD and VD participated in the follow-up study. We analyzed the relationship between demographic or clinical variables and their survival using a Cox regression model.

Results The analysis revealed that increased age, male gender, the degree of global function and past history of a fall/fracture were associated with a decreased survival rate. The rate was worse for patients with VD than for those with AD.

After adjusting for age and gender, the mortality risk ratio was 1.7 (95% confidence interval 1.1–2.6) for the presence of a fall/fracture. The same analysis confined to 64 subjects for whom ApoE genotyping data were available replicated the results; a fall/fracture was a predictor of a worse survival rate. In addition, those with ApoE4 tended to have better survival rate than those without ($P < 0.1$).

Conclusion Those who are engaged in care for AD patients should appreciate the importance of a fall/fracture as a predictor of survival.

* Department of Psychology, Faculty of Letters, Teikyo University

^{2*} Department of Psychiatry, School of Medicine, Tsukuba University