

厚生科学研究 研究費補助金

21世紀型医療開拓推進研究事業(痴呆および骨折分野)

栄養学的介入による痴呆の予防・治療システム

(5)(ア)(a)(13072201)

平成13年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 植木 彰

平成14(2002)年 4月

目 次

I 総括研究

- 栄養学的介入による痴呆の予防・治療システムに関する研究 1
植木 彰

II 分担研究報告

1. 栄養学的介入による痴呆の予防・治療システム 9
—平成13年度鳥取県大山町報告—
中島 健二
2. 栄養学的介入による痴呆の予防・治療システム 13
—平成13年度秋田県3地方報告—
苗村 育郎
3. 栄養学的介入による痴呆の予防・治療システム 17
—平成13年度大和町報告—
宮永 和夫
4. 栄養学的介入による痴呆の予防・治療システム 18
—平成13年度小鹿野町報告—
大久保 毅
5. 「痴呆の予防・治療システムの構築」に関する研究 20
佐々木 敏
6. 痴呆の脳病理改善に関する実験栄養学的研究 23
池田 和彦

III 資料

- あなたの食習慣をくわしく知るための質問票
あなたの食習慣をくわしく知るための質問票（結果の見方ヒント集）
個人結果サンプル 栄養士資料編、疾患編

厚生科学研究費補助金（21世紀型医療開拓推進研究事業）

総括研究報告書

栄養学的介入による痴呆の予防・治療システム

主任研究者 植木 彰 自治医科大学附属大宮医療センター 神経内科教授

研究要旨 脳健康維持にも栄養・運動・休養が関連するが、中でも日々の食事栄養因子が最も重要である。近年、多くの疫学調査によって高齢者の認知機能低下に関連する栄養素が明らかにされ、ビタミンB群（B1, B6, B12, 葉酸）、抗酸化物（ビタミンC, E, β -カロチン）、ミネラル（カルシウム、亜鉛など）の欠乏、および脂質摂取の異常があげられている。大部分は潜在性の欠乏症である。脂質では、飽和脂肪酸の過剰が脳血管性痴呆に関連し、アルツハイマー病では魚の摂取が防御因子になっており、魚に多いEPAやDHAなどn-3多価不飽和脂肪酸（PUFA）が注目されている。以上より栄養学的介入は最も効果的かつ効率的な痴呆予防策と考えられる。本研究は、秋田県、新潟県、埼玉県、鳥取県の5地域において、60歳以降の一般住民の栄養調査、認知機能検査を行い、認知機能と食事栄養との関連を明らかにするとともに、痴呆や軽度認知機能障害を呈している患者に対して栄養学的介入を行いその臨床的有効性を明らかにし、痴呆の予防や治療に対する栄養学的介入の科学的根拠を確立することを目的としている。この目的を達成するためには、栄養調査の方法、栄養学的目標値の設定、栄養学的介入方法、認知機能の評価、血液学的検査、画像解析の標準化が必要であり、平成13年度はシステムの基盤づくりに重点を置くとともに、住民への説明会・講習会や実際に栄養学的介入にたずさわる保健婦、栄養士への説明・講習を繰り返し行った。本年度内に5地域で総計587人につき栄養調査、認知機能検査が終了したが、食事栄養素と認知機能との相関や血清ビタミン・赤血球脂肪酸分析の結果の解析は今後の課題である。一方、介入試験の方は、まだ少数例・短期間の観察ではあるが栄養学的介入が認知機能の改善に有効との結果が出てきており、今後の大規模・長期間の調査が期待される。

分担研究者：

中島 健二（鳥取大学医学部臨床神経学教授）

苗村 育郎（秋田大学保健管理センター教授・所長）

宮永 和夫（群馬県精神保健福祉センター所長）

大久保 毅（国保町立小鹿野中央病院内科内科医局長）

佐々木 敏（国立がんセンター研究所支所臨床疫学研究部室長）

池田 和彦（東京都精神医学総合研究所参事研究員）

主任研究者の研究協力者：

大塚美恵子：自治医科大学大宮医療センター神経内科講師

佐藤 敏子：自治医科大学大宮医療センター栄養部室長・管理栄養士

A. 研究目的

脳健康維持に食事栄養素が関連しており、疫学調査ではビタミンB群 (B1, B6, B12, 葉酸)、抗酸化物 (ビタミンC, E, β -カロチン)、ミネラル (カルシウム、亜鉛など) の欠乏、及び脂質摂取の異常が高齢者の認知機能低下に関係していることが示されている。また我々の横断的調査ではアルツハイマー病 (AD) でもほぼ同様の栄養素の欠乏と魚摂取不足、肉の摂取過剰による多価不飽和脂肪酸 (PUFA) の摂取バランス異常が見いだされている。このことは栄養学的介入が痴呆の予防・治療に応用できる可能性を示している。

以上の目標を実証するために本研究は、これまでに痴呆検診や一般住民検診によって、痴呆の実態を把握している鳥取県西伯郡大山町、秋田県全域、新潟県南魚沼郡大和町、埼玉県秩父郡小鹿野町、埼玉県さいたま市の5地域において、60歳以降の一般住民の栄養調査、認知機能検査を行い、認知機能と食事栄養との関連を明らかにするとともに、痴呆や軽度認知機能障害を呈している患者に対して栄養学的介入を行いその臨床的有効性明らかにする。これらの研究を通じ、痴呆の予防や治療に対する栄養学的介入の科学的根拠を確立するとともに、臨床栄養学を医療に組み込むことによって痴呆の予防から治療まで継続性のあるシステムを構築することを目的とする。

B. 研究方法

本研究では臨床疫学的研究区分を次の3項目に定めた。

【研究1】断面研究 (Cross-sectional Study)：食事因子は認知機能障害と関連しているかを見る実態調査 (60歳以上-74歳以下で一地域500人程度を目標とする)。

【研究2】追跡コホート研究 (Prospective Cohort Study)：食事因子はその後の認知機能の変化 (認知機能障害の発生) に関連しているかを検証する前向き調査 (2-3年後)。

【研究3】栄養学的介入試験 (Nutritional Intervention Study)

食事の改善が認知機能障害を改善するかを見る介入調査 (軽度認知機能障害、痴呆に区分はするが原則としてMMSEが27点以下は全例介入)。

【基礎研究】本研究班では臨床で得られた知見がどのような機序で神経細胞の老化、変性に関連するかその機序を明らかにする目的で、臨床疫学的研究とは別に、基礎研究も行う。

研究1-3に関する研究手順

栄養調査、認知機能調査、生活歴調査、血液検査、画像検査を行い、検査間の相関を求める。認知機能障害を呈する対象に対しては栄養学的介入を行い、認知機能検査、血液検査、画像検査の推移を検討する。

栄養調査は分担研究者の佐々木が開発した自記式食事歴法調査票 (Self-administered Dietary History Questionnaire: DHQ) の改訂版を作成しこれを用いた。

精神機能・日常生活動作の評価には

認知機能の評価：MMSE (mini-mental state examination)

うつ度の評価：GDS (geriatric depression scale)

日常生活動作の評価：DAD (disability assessment for dementia)

を用いた。

血液検査項目は、血清脂質などの一般生化学の他に、ビタミン C、E、β-カロチンなどの抗酸化物、ビタミン B1、B6、B12、葉酸などビタミン B 群、ホモシステイン値、さらには赤血球膜脂肪酸分画とした。

画像検査は MRI を用いた。

栄養学的介入方法：まだ試行錯誤の段階であり、研究班全体としての標準化された方法は確立していないが、研究代表者（植木）が試みている方法は以下のとおりである。栄養指導の基本方針としては偏食の是正、小食の場合の食事摂取量の増加、動脈硬化性疾患などの生活習慣病で一般的に認められている食事傾向の是正とし、具体的には毎日魚を一回、緑黄色野菜を二回、ビタミン C を多く含む果物一回食べるよう指導した。この単純な方法によって、ビタミン B 群や抗酸化物の必要摂取量が保たれ、不飽和多価脂肪酸の n-6/n-3 比が 3.0 程度を維持できることが計算上確認されている。簡易な食事チェック票（表 1）を作成し、患者が実際に食事指導を守ったかどうかを家族に記録してもらった。認知機能評価と栄養指導の間隔：平均 2 ヶ月に 1 回とし、外来受診時に評価した。

基礎研究の方法

アルツハイマー病モデル動物において、摂取食餌中の不飽和多価脂肪酸 n-6/n-3 比を様々なに変化させ栄養学的介入がアミロイド β 蛋白やタウ蛋白の蓄積への影響を検討した。

C. 研究結果

国際的評価に耐える栄養疫学調査結果を出すためにはすべての地域で標準化された方式で調査並びに介入を行うことが重要となる。このため初年度は特にシステム構築とチーム作りを中心とした基盤整備に重点を置いた。本研究では摂取栄養素の解析、認知機能検査・うつ度・生活歴などの調査項目の標準化、画像・血清微量栄養素・赤血球膜脂肪酸組成などの検査項目の標準化が重要となる。

【システム構築】

1. 自治体への説明と協力依頼、2. 地域住民への説明など啓蒙活動、3. 対象者のコード化、4. 新たな栄養調査票の作成とコンピューター入力システムの完成、5. 栄養素解析の中央管理システムの完成、データの送付・返却システムの完成、6. 参加者への結果の表示還元システムの完成、7. 血清ビタミン・脂肪酸・ホモシステイン測定のシステム化。

【チーム作り】

1. 栄養士の指導講習（栄養 調査の方法、栄養指導の目標値の設定、栄養指導の頻度の設定、

具体的栄養指導法の標準化)。

2. 保健婦の指導講習 (認知機能検査・行動評価・生活歴調査の習熟、栄養指導の方法の習熟)。

一般住民の栄養調査、認知機能検査は開始されたばかりであり、まだ研究 1 に関する具体的な成果は得られていない。

以下に少数例ではあるが、研究代表者 (植木) の施設で行っている研究 3 (介入試験) の結果の一部を紹介する。

対象: アルツハイマー病 12 例 (男 4 例: 平均年齢 61.8±10.5、女 8 例: 65.4±10.1)

MMSE で 23 点以下が 7 例、24-27 点の軽度認知機能障害 (MCI) が 5 例であった。

調査期間: 平均 3.3 ヶ月 (1-6 ヶ月)。

評価項目:

認知機能の評価: MMSE (mini-mental state examination)

うつ度の評価: GDS (geriatric depression scale)

日常生活動作の評価: DAD (disability assessment for dementia)

(表 1)

栄養学的介入方法: 栄養指導の基本方針としては偏食の是正、小食の場合には食事摂取量を増加させる、動脈硬化性疾患などの生活習慣病で一般的に認められている食事傾向の是正とし、具体的には毎日魚を一回、緑黄色野菜を二回ビタミン C を多く含む果物一回食べるよう指導した。この単純な方法によって、ビタミン B 群や抗酸化物の必要摂取量が保たれ、不飽和多可脂肪酸の n-6/n-3 比が 3.0 程度を維持できることが計算上確認された。簡易な食事チェック票 (表 1) を作成し、患者が実際に食事指導を守ったかどうかを家族に記録してもらった。

認知機能評価と栄養指導の間隔: 平均 2 ヶ月に 1 回とし、外来受診時に評価した。

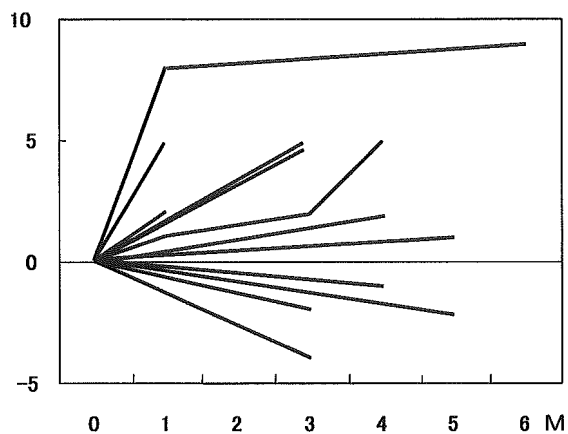
食品の種類	目標	年月日(日)		
		朝	昼	夕
主食	ごはん			
	パン			
	麺			
	その他			
副食 (蛋白質を多く含む食品)	魚類(青魚)			
	魚類(赤身)			
	魚類(他)			
	肉類			
	卵			
	大豆製品 その他			
(乳製品)	乳製品			
(野菜)	青菜			
	人参			
	トマト			
	その他			
(果物)	柑橘類			
	キウイ			
	いちご			
	その他			
(油脂類)	揚げ物			
	サラダ			
間食				
備考				
* 外食の有無、調理担当者が異なる場合など				

栄養学的介入の効果

認知機能 (図1)

MMSE得点の変化

得点

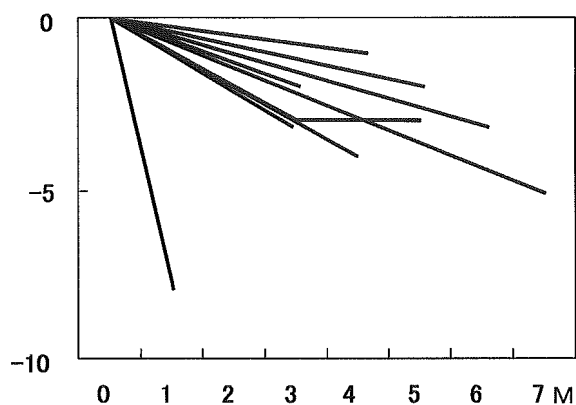


調査期間はまだ短い、12例中8例のMMSEが栄養学的介入開始時より改善し、最長で6ヶ月効果が持続した。

うつ度 (図2)

GDS得点の変化

得点

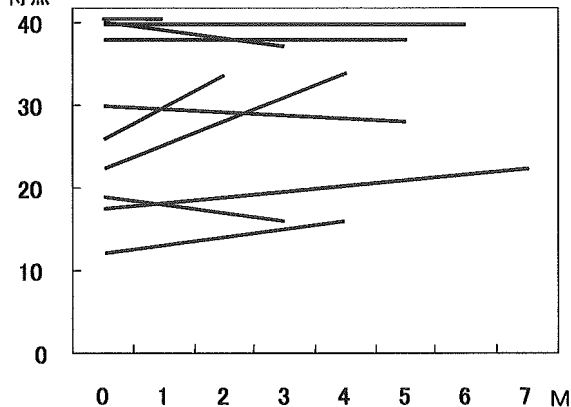


12例中12例全例でGDSの改善をみた。

日常生活動作 (図3)

DAD得点の変化

得点



開始時にDADに支障のあった6例中4例で改善を見た。開始時に支障のなかった4例中3例では良い状態を維持した。

D. 考察

国際的評価に耐える栄養疫学調査結果を出すためにはすべての地域で標準化された方式で調査並びに介入を行うことが重要となるが、平成13年度にほぼすべての方法が開発され、研究への準備が完成した。

一般住民の栄養調査と認知機能検査、血液検査との相関の解析は今後の課題であり、また前向き調査の結果が得られるのは数年後になるが、解析方法が確立したため、今後の成果が期待される。問題点としては、横断的研究や前向き研究では適正な調査対象人数の設定、調査人員のマンスパワーの養成、栄養調査結果の迅速な解析と栄養士への迅速なフィードバックのシステム完成が今後の課題となる。

栄養学的介入が認知機能、うつ度、日常生活動作を改善させたことより今後のさらなる研究の展開に期待がもたれる。しかし、この結果は少数例、短期間のものであり、今後対象数を増やすとともに、効果がどこまで持続するか、開始時点の痴呆の程度との相関、MCIの早期介入なら正常に戻すことができるか、改善しない例の家庭環境や栄養指導順守の程度との関連、認知機能の改善が単にうつ度の改善の反映にすぎないのか否かなどさまざまな問題を多施設によってさらに厳密に検討しなければならない。また、栄養学的介入の基本方針を、魚と緑黄色野菜の摂取におき、抗酸化物やビタミンB群、ミネラルの摂取を増やすとともに、多価不飽和脂肪酸のn-6/n-3比を3.0程度に下げることが目標にしているが、これらの目標の妥当性についてもさらに検討を要する。

E. 結論

国際的評価に耐えうる痴呆と食事栄養に関する疫学調査、栄養学的介入システムを構築した。

栄養学的介入は高齢者の自立のためにきわめて重要であり、今回得られた栄養学的介入がアルツハイマー病の認知機能、うつ、日常生活動作の改善に有用であるとの少数例の結果は、今後の大規模・長期間の検討結果で詳細に検討されるべきである。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

(1) 論文発表

1. Kunugi H, Ueki A, Otsuka M, Isse K, Hirasawa H, Kato N, Nabita T, Kobayashi S, Nanko S: A novel polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene associated with late-onset Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry* 2001; 6: 83-86
2. Shibata N, Ueki A, Otsuka M, Arai H: The effect of IL4 +33C/T polymorphism on risk of Japanese sporadic Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* (in press)
3. Shibata N, Ueki A, Otsuka M, Arai H: The effect of IL-6 polymorphism on risk of

Alzheimer's disease: Genotype-phenotype association study in Japanese cases. Am J Med Genetics; Neuropsychiatric Genetics (in press)

(2) 著書・総説

1. 植木 彰：生活習慣と痴呆-食事因子の重要性. 亀山正邦監修琵琶湖長寿科学シンポジウム実行委員会編「健康寿命」と生活の質、医歯薬出版、東京、P42-51, 2001
2. 植木 彰：アルツハイマー病にならない食事. 若さの栄養学 若さの栄養学協会 No 111 P 2-9, 2002
3. 大塚美恵子、植木 彰：EPAによる痴呆症状改善効果. 食品総合研究所 編「食品の老化抑制機能」、アイピシー出版、東京、PP 253-263, 2001
4. 大塚美恵子、植木 彰：認知機能障害の症候. Cognitive Disorder-内科医が知っておくべき認知機能障害. Medicina 38: 1285-1287, 2001 医学書院
5. 植木 彰：痴呆の予防と進行抑制. 特集 認知障害：その病態と痴呆の予防老年精神医学誌 12: 1280-1287, 2001
6. 植木 彰：痴呆は食事で予防できる. 特集：脳を鍛えて痴呆を防ごう 栄養と料理 女子栄養大学出版部 2001.10 p89-95

(3) 研究発表

1. 山口 潔、大塚美恵子、難波吉雄、大内尉義、植木 彰：高ホモシステイン血症とビタミン B6 欠乏を伴った痴呆症の 2 例. 第 33 回日本老年医学会関東甲信越地方会 2001. 3. 3 東京
2. 山口 潔、大塚美恵子、植木 彰、佐々木敏：アルツハイマー病における高ホモシステイン血症の解析. 第 42 回日本神経学会総会 2001. 5. 11-13、東京 (抄録集 P 112)
3. 河内美穂、大塚美恵子、植木 彰：アルツハイマー病患者の性格と発症前ストレスの関連. 第 42 回日本神経学会総会 2001. 5. 11-13、東京 (抄録集 P 111)
4. 大塚美恵子、山口 潔、植木 彰、佐々木 敏、五十嵐 晃、中川八郎：アルツハイマー病と高ホモシステイン血症の関係. 第 43 回日本老年医学会学術集会 2001. 6. 13-15、大阪 (日老医誌 38 (suppl.): 100 , 2001)
5. 植木 彰、大塚美恵子、佐々木敏：神経疾患と n-3 系多価不飽和脂肪酸. 第 10 回日本脂質栄養学会 シンポジウム 2001. 9. 7-8、富山 (脂質栄養 10: 88, 2001)
6. 大塚美恵子、植木 彰、佐々木敏：多発性硬化症と動物性脂肪摂取過剰との関係. 第 10 回日本脂質栄養学会 2001. 9. 7-8、富山 (脂質栄養 10: 81, 2001)
7. 大塚美恵子、河内美穂、植木 彰：アルツハイマー病患者の発症前ストレスと性格・行動パターン、および性格・行動に関連する遺伝子多型との関連. 第 20 回日本痴呆学会総会 2001. 10. 4-5、津 (Dementia Japan 15: 142, 2001)
8. 植木 彰：アルツハイマー病と脳血管性痴呆における LDL 酸化抑制酵素 paraoxonase/arylesterase (PONA) 遺伝子多型の検討. 「先端脳」平成 13 年度班会議 2001. 12. 28、東京

H. 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

厚生科学研究費補助金（21世紀型医療開拓推進研究事業）

分担 研究報告書

栄養学的介入による痴呆の予防・治療システムー平成13年度鳥取県大山町報告ー

分担研究者 中島健二 鳥取大学医学部脳神経内科教室 教授

研究要旨 研究課題「栄養学的介入による痴呆の予防・治療システム」の分担研究者として、当教室では鳥取県大山町において高齢者（65歳以上）の認知機能スクリーニング検査と自己記入式栄養調査票を用いた栄養調査をおこなっている。本年度は、本研究の初年度として、啓発活動や認知機能検査・栄養調査を継続していくための基盤作りが中心となった。高齢者に自己記入式栄養調査を行う際の問題点が明らかとなった。認知機能スクリーニング検査および問診により、新たに5名の軽度認知機能障害（Mild Cognitive Impairment; MCI）と1名の軽症のアルツハイマー型痴呆症患者が明らかとなった。

A. 研究目的

当教室では、鳥取県大山町において1980年より継続的に疫学調査を行っている。資料調査、保健・福祉担当者、住民からの情報を元に月1～2回の健康相談や月2～3回の高齢者在宅訪問診査により痴呆性疾患を中心とした神経疾患の疫学調査を行っている。本年度より上記の疫学調査に加え「栄養学的介入による痴呆の予防・治療システム」の研究課題に取り組む。

鳥取県大山町に在住している65歳以上の高齢者に対しての認知機能スクリーニング（Mini-mental State Examination; MMSE）と自己記入式栄養調査票を用いた栄養調査を行い、各栄養素の摂取量と高齢者の認知機能への影響を明らかにする。また、認知機能障害を認め栄養調査により栄養学的なアンバランスが見られた対象者については、栄養学的な介入を行い、認知機

能への影響を評価する。その際、血中の各種ビタミンやホモシステイン、脂肪酸分析、脂質（コレステロールなど）の測定を行い、認知機能への影響を評価する。さらに、住民に対し「栄養と高齢者の認知機能・痴呆」についての啓発活動を行う。これらの活動を通じて、認知機能障害（痴呆）の早期発見や治療・予防に関し、地域の保健・福祉担当者や地域で開業する医師（家庭医）への情報の提供と共有をすすめ、協力しながら高齢者の健康維持に役立てることができるシステムを構築する。

B. 研究方法

鳥取県大山町在住の65歳以上の住民は2,000年度の国勢調査では、1,823人（男717人、女1106人）である。大山町において高齢者の認知機能検査と栄養調査を行うにあたり、住民への啓発活動として約50

人規模の集会において「神経疾患と栄養」と題した講演会を当教室医師が担当し3回開催した(平成13年11月,平成14年2月,3月)。また,大山町内の介護支援者(介護保険認定者家族やデイサービス関係者)に対して,「痴呆の早期発見と治療について」と題した講演会を行い,その中で神経疾患,特にアルツハイマー病・血管性痴呆と食事・栄養に関する内容を盛り込んだ(平成13年12月)。

さらに大山町内の開業医に対し,個別に本研究について説明を行い理解を求めた。

調査スタッフは,当教室医師4名,保健婦3名,栄養士1名である。前記の大山町内の開業医2名は,神経内科専門医であり本研究への協力を要請している。

C. 研究結果

現在まで,健康相談(月1回),体操教室,痴呆予防教室,在宅訪問診査(月2~3回)などの機会において同意を得た65歳以上の住民64名に対して認知機能検査(MMSE;当科医師が施行)と自己記入式栄養調査(国立がんセンター)を行った。回収された栄養調査票は,大山町の栄養士ならびに当科医師によりチェックを行った。対象者が高齢者であるためか,特に認知機能障害がない住民においても記入漏れ・間違いが目立った。自分で食事を作っていない住民に対しては,できうる限り食事を実際に作っている家族とともに記入するように指導している。5名の対象者が問診や認知機能検査により軽度認知機能障害(MCI)と判定できた。1名は明らかに認知機能の低下を認め,その後の画像検査等によりアルツハイマー型痴呆症と診断した。

上記6名のうち3名は,独居あるいは同居者が配偶者のみで栄養調査票を用いた栄養調査は困難であった。

また,これまでの地域悉皆調査によって認知機能障害が明らかとなりアルツハイマー型痴呆症あるいは血管性痴呆と診断している住民およびその家族に栄養調査への協力を要請している。

D. 考察

本年度は,本研究のための基盤整備・啓発活動が中心となった。自己記入式栄養調査票は,認知機能障害のない高齢者においても記入漏れ・間違いが多く見られた。調査票が間違いなく完全に記入されていることが栄養調査の定量性を保証する重要なポイントであるため,今後記入方法の指導や栄養調査への理解をさらに進める必要があると考えられる。また,家族の協力を得るためにも高齢者に限らず広い年代層に対し啓発活動を行っていく予定である。

F. 健康危険情報

(特になし)

G. 研究発表

学会発表

1. 涌谷陽介, 中島健二ほか. 鳥取県大山町における2000年度痴呆性疾患疫学調査. 第20回日本痴呆学会. 2001年
2. Wakutani Y, Nakashima K et al. Screening for nicastrin gene mutation and polymorphisms in Alzheimer's disease patients. Annual meeting of Society for Neuroscience. 2001.

3. Wakutani Y, Nakashima K, et al. Identification of aberrant splicing variant of Tau mRNA (E10-/11-) from brain tissue. The 5th international conference on progress in Alzheimer's and Parkinson's disease: 101, 2001.

論文発表

1. Wakutani Y, Nakashima K, et al: Identification of aberrant tau mRNA in brain tissue. Alzheimer's reports. 2001;4:145-150.
2. Yamagata K, Wakutani Y, Kenji Nakashima, et al: Apolipoprotein E promoter -186 G/T polymorphism and Japanese Alzheimer's disease. Alzheimer's Reports 4: 145-150, 2001.
3. Yasui K, Nakashima K, et al. Plasma homocysteine and MTHFR C677T genotype in levodopa-treated patients with PD Neurology 56: 281-282, 2001.
4. Urakami K, Nakashima K, et al. Diagnostic significance of tau protein in cerebrospinal fluid from patients with corticobasal degeneration or progressive supranuclear palsy. J Neurol Sci 183: 95-98, 2001.
5. Mori M, Nakashima K, et al. A genetic epidemiological study of spinocerebellar ataxias in Tottori Prefecture, Japan. Neuroepidemiol 20: 144-149, 2001.
6. Watanabe Y, Nakashima K, et al. Japanese familial amyotrophic

lateral sclerosis family with a two-base deletion in the superoxide dismutase-1 gene. Neuropathology 21: 61-66, 2001.

7. Wakutani Y, Nakashima K, et al. A case of late-onset carbamoyl phosphate synthetase deficiency. Case report and molecular genetics. J Neurol Sci 187: s357, 2001.
8. Yamagata K, Nakashima K, et al. High expression of apolipoprotein E mRNA in the brains with sporadic Alzheimer's disease Dementia 12: pp.157-62, 2001.

その他

1. 中島健二 他. 脊髄小脳変性症における分岐鎖アミノ酸療法の検討運動失調に関する調査及び病態機序に関する研究班. 平成 12 年度 研究報告書 pp.42-44, 2001.
2. 中島健二 他. 山陰地方における脊髄小脳変性症の遺伝子疫学的検討. 運動失調に関する調査及び病態機序に関する研究班. 平成 12 年度 研究報告書 pp.21-23, 2001.
3. 栗原彩子, 中島健二 他. Charcot-Marie-Tooth 病の遺伝疫学的検討鳥取県西部(米子市・境港市)における調査. 厚生省 精神・神経疾患研究委託費. 遺伝性ニューロパチーの成因及び治療に関する研究総括研究報告書(平成 10～12 年度): 45, 2001.
4. 浦上克哉, 中島健二. 大脳皮質基底核変性症をめぐって—生化学的診断マーカー. 厚生省科学研究費補助金特定疾

患対策研究事業. 神経変性疾患に関する研究班. 2000 年度報告書 25-28, 2001.

H. 知的財産権の出願・登録状況
(特になし)

厚生科学研究費補助金（21世紀型医療開拓推進研究事業）

分担 研究報告書

栄養学的介入による痴呆の予防・治療システムー平成13年度秋田県3地方報告ー

分担研究者 苗村育郎；秋田大学保健管理センター 教授

研究要旨 軽症痴呆症の病理並びに病態診断において、MRIなどの画像診断の新たな診断法の進歩により、確実性は増しているのは事実である。しかしながら、脳障害が生じるそもそもの原因に対する理解は未だきわめて不十分であり、このことが痴呆予防の体系を作る上での最大の障害になっている。

そこで本研究では、最近ますますその重要性が再認識されてきている栄養学的因子が、痴呆特に軽症痴呆症患者の脳障害と精神機能に与える影響を明らかにするとともに、効果的な介入・予防手段を確立し、その効果を実証することを目指した。具体的には(1)既に収集した4500例の総合病院心療センター外来患者のデータベースを解析して、高脂血症やアルコールなどの食餌性要因がどのような脳障害と痴呆に寄与しているかを定量的に評価するとともに、痴呆の出現を予測する方法を開発した。さらに、(2)ビタミンや脂肪酸バランスなどのうち、どの因子が痴呆の発生に寄与するかをより詳しく解析し、食生活の改善で痴呆へ移行する割合がどれほど減少するのかを実践的に証明しようと試みた。

研究協力者：

菅原純哉（秋田大学精神科学教室助手）

武村尊生（秋田大学精神科臨床心理士）

小松完治（秋田県、本荘第一病院院長）

木村京子（平鹿総合病院管理栄養士）

り、脳障害と痴呆を改善することを目指した。今年度は、第1に、過去に集めた被検者のデータを解析して、アルコールや高脂血症などの生活習慣病が、脳障害と痴呆にどのような寄与をしているかを定量化すると共に、予測モデルを構築した。また第2には秋田県の3地方（秋田市内、山間地域、海岸地域）を対象として調査実行チームを組織し、長期追跡の体制を整えた。

A. 研究目的

初老期および高齢期の痴呆を予防する目的から、痴呆に至る前の被検者を対象として危険因子を同定し、これを制御あるいは改善することを目指した。とりわけ、諸種の生活習慣病に焦点を当て、食生活を中心として栄養学的要因を改善することによ

B. 研究方法

(1)秋田県南部の総合病院の心療センタ

一外来を過去14年間に受診した4400例の患者の既往歴とMRI所見、精神症状・痴呆スケールをデータベースとして、ロジスティック回帰分析を行い、各種生活習慣病が脳障害および痴呆の形成に寄与する割合を定量的に評価した。またこれらの結果に基づき、重要な危険因子を網羅した痴呆予測モデルを構築し、生活習慣病や既往歴を入力することで、将来の脳障害と痴呆の出現率を計算するコンピュータソフトを作成し、新来患者を対象としてその信頼性を検討した。

(2)秋田県の3地方(秋田市内、山間地域、海岸地域)の中核的病院の外来を基点として、60才から75才の範囲で、軽い精神機能低下が現れ、近い将来痴呆への進行が予想される被検者を対象として、これまでに150名の被検者の基礎調査を行い、長期調査のためのエントリーをすませた。このうち91例には第一回の採血を終了し、31例には栄養士による第一回の栄養指導を行った。

これらの被検者には、食事指導や各種臨床検査による痴呆予防プロジェクトに参加してもらうことを同意書を持って確認した。今後、参加者数を500名にまで増やす予定である。

調査スタッフは、3カ所の病院を併せて、医師4名、保健婦3名、看護婦6名、栄養士4名、データ入力などのアルバイト6名である。またこれらの調査に関連して各地の住民に対して行った啓蒙講演は合計12回である。

基礎調査の項目は、詳細な既往歴および家族歴、生活習慣と食事調査等を行い、MRI、痴呆スケール(HDS, MMSE)、各種

一般血液検査、ビタミン類の血中濃度、および赤血球膜脂肪酸類の分析などである。生活習慣病をターゲットとして、管理栄養士による年3-4回の食生活指導を行い、1年ごとにその成果を上記指標の再検によって検討する。

C. 研究結果

1. MRI所見と生活習慣病の関係の解析によって、高血圧、アルコール過飲、高脂血症がとりわけ危険度の高い因子であることが示された。高血圧は、基底核および白質のラクナやleukoaraiosis、側頭葉の萎縮や脳溝の拡大に対して有意($p < 0.0001$)な寄与をしており、痴呆の危険因子としても有意であった。
2. 高脂血症は、総コレステロール220mg/dl以外に、動脈硬化指数4.0以上という第二の診断基準を加えることにより、両側前頭葉の萎縮と白質のT2高信号変性に有意な寄与($p < 0.0001$)をしていることが示された。高脂血症に関連した痴呆は、初老期においては比較的軽症であり、これが今まで痴呆の危険因子としての認知を妨げてきた一要因であると思われた。
3. さらに、アルコール過飲は、日本酒換算で毎日3合以上を長年接種することで、脳障害は著明に増加し、前頭葉($p < 0.00001$)と側頭葉($p < 0.001$)を首座とする脳萎縮と脳室拡大とが著名になることが示された。さらに、アルコール過飲者には、年齢にほぼ比例して高血圧が著名に増加し、初老期になれば多くの被検者において高血圧関連脳障害が共

存することが示された。

4. 以上の解析で得られたロジスティック係数を持ちいて、痴呆予測モデルを作成し、300名の新来患者と、12000名の地域住民に対して予測を行った。患者群においては、実際にMRIと痴呆スケールを施行して、正答率を求めた。地域住民群に対しては、精神機能データ and/or MRI 所見の得られた少数例に対して、予測結果との対比が行われた。いずれの比較においても、全体の約80%の被検者では、ほぼ妥当な予測が行われていた。

D. 考察

本研究により、頻度の高い生活習慣病 (common disease) が、脳障害と痴呆の重要な危険因子となっていることが示された。高血圧に加えて、高脂血症外果なる様式の脳障害を生じて痴呆に至るのかが示されたことは、大きな意義がある。高脂血症は、これまで虚血性心疾患の危険因子であることは認められていたとはいえ、脳に対しては大きな動脈の硬化あるいは梗塞促進因子として提案されていたに過ぎず、前頭葉萎縮と白質障害の危険因子であることは知られていなかった。

高脂血症が著しく増加している我が国の現状を考えると、将来の痴呆予防を考える上で本研究結果は非常に重要な基礎を提供するものと思われる。

アルコール過飲者の脳障害は、従来は Wernicke 脳症や central pontine myelinolysis などの特殊な重症型脳症において知られてきたが、前頭葉萎縮との特殊な関係が MRI 上で証明されたことはなく、

また高血圧との密接な関係が痴呆に大きな寄与をしていることも明らかとなった。過剰飲酒者が急増している我が国の現状を考えると、これも痴呆予防上の大きな因子である

ビタミン類の不足やホモシスチンの増加が顕著に認められた事例は、これまでに検討した軽症痴呆 (150 名) の中では比較的少数であったが、脳障害のひどい例が目立った。各種栄養因子と MRI 所見の特徴の詳細な比較は来年度以後の課題である。

E. 結論

本研究は、各種の生活習慣病がいかなる型の脳障害を生じるかを MRI の解析と統計によって示し、食生活の改善と生活習慣病の管理によって多くの脳障害と痴呆とが予防できることを示した。既にこの方針に基づき、多数の患者を10年以上にわたり追跡中であり、痴呆予防効果を定量的に表現しつつある。

今後は、アルツハイマー型と言われるタイプの痴呆にも、食事性要因がどのように関連しているかを定量的データによって示し、さらにどのような栄養因子に注目することで、どの型の脳障害が効果的に予防できるかを、さらに詳しく実証することに取り組む。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

a. 苗村育郎、菅原純哉、後藤優子、武村尊生；物忘れ外来のための予備知識—痴呆と飲酒. 精神科治療学17:315-325, 2002

b. 苗村育郎、菅原純哉：脳血管うつ状態の危険因子. 小林祥泰 編著「脳血管うつ状態の病体と診療」pp. 47-64, メディカルレビュー社, 2001

2. 学会発表

a. 苗村育郎：高脂血症と痴呆. 第16回東北老年機能障害研究会 2002, 仙台

b. 苗村育郎、武村尊生、菅原純哉、他：インターネットを用いた自殺予防のためのメンタルチェックシステム. 第69回秋田県医学会総会 2001, 秋田

c. 苗村育郎：アルコール依存と脳障害. 第53回日本心身医学会東北地方会 2001, 青森

3. 関連論文

a. 苗村育郎、菅原純哉、菱川泰夫：成人病による慢性脳障害の画像疫学(1)―大脳皮質の萎縮所見の危険因子について―. 精神医学. 40:175-182, 1998

b. 苗村育郎、菅原純哉、菱川泰夫：成人病による慢性脳障害の画像疫学(2)―白質・基底核・脳幹障害の危険因子群のロジスティック解析―. 精神医学 40:279-287, 1998

c. 苗村育郎：画像診断から見たアルコール症の器質的脳障害―痴呆化の頻度と発生予測の試み. 日ア精医誌 5:91-101, 1998

d. 苗村育郎、阿部清子、菱川泰夫：痴呆の危険因子としての高血圧の疫学的検討―痴呆群の層別とロジスティック解析の問題点―. 精神医学 41:275-281, 1999

e. 苗村育郎、菱川泰夫：高脂血症の脳障害(2)―白質障害と痴呆化の危険度の推定. 精神医学 41:147-152, 1999

f. 苗村育郎；生活歴とMRIデータベースに基づく痴呆予測システム―ロジスティックモデルを用いた統計的手法とその精度. 精神医学 41:1051-1060, 1999

g. 菅原純哉 苗村育郎；海馬および側頭萎縮と高血圧の関係についての画像疫学的検討. 精神医学 41:505-512, 1999

h. 苗村育郎；危険因子研究の現状―痴呆の危険因子と統計モデル―. 老年精神医学雑誌 11:599-608, 2000

i. 苗村育郎；精神疾患への画像診断の応用―アルコール関連脳障害. 臨床精神医学講座 S10. pp.511-525, 中山書店 2000

H. 知的財産権の出願・登録状況
(特になし)

厚生科学研究費補助金（21世紀型医療開拓推進研究事業）

分担 研究報告書

栄養学的介入による痴呆の予防・治療システムー平成13年度大和町報告ー

分担研究者 宮永和夫 群馬県精神保健福祉センター 所長

研究要旨 新潟県南魚沼郡大和町の住民を対象として、栄養調査、心理テスト、画像検査、血液検査を実施し、それぞれの関連性を検討した。栄養調査及び心理検査の実施は218名、血液検査は20名、画像検査5名に実施したが、結果はまだ出ていない。

A. 研究目的

食物により痴呆が予防・治療ができるかを、食物に含まれる栄養の面から検討する

<研究2>病院外来での栄養調査は27人に実施され、採血等が行われたが、結果はまだ纏まっていない。

B. 研究方法

<研究1>食事摂取に対する住民調査。60歳以上の住民に対して、栄養調査と心理検査を実施し、栄養の偏りについての個人栄養指導と、痴呆の疑いの発見を試みる。
<研究2>痴呆患者の血液学的研究。痴呆を疑った対象について血液検査を実施し、正常対象との脂質組成、微量元素、ビタミンなどについて、比較検討する。

D. 考察

栄養調査については、協力者は多く、食物による痴呆の予防や痴呆に対する関心は高かった。心理検査についても、正常者と痴呆疑いの間に、食物摂取に関して違いがあるか、また血液学的所見についても違いがあるかは関心があるが、結果が出ないため、引き続き調査を進めていきたい。

C. 結果

<研究1>地域住民への講演会は13回実施し、栄養調査の協力を得た対象は218名だった。入力を終了した186名（男性46名、女性140名：年齢48～82歳）の結果をみると、心理検査が正常（MMS27点以上）86名、境界（MMS26～24）89名、痴呆疑い（MMS23点以下）11名だった。その中で病院に紹介となった住民は14名に見られた。しかし集計が完了していないため、MMS、HDS-R、DAD、GDSの相互の関係は未だ纏まっていない

E. 結論

まだ、結論は出ていない。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

厚生科学研究費補助金（21世紀型医療開拓推進研究事業）

分担 研究報告書

栄養学的介入による痴呆の予防・治療システムー平成13年度小鹿野町報告ー

分担研究者 大久保 毅 国保町立小鹿野中央病院 内科医局長

研究要旨 アルツハイマー病を代表とする痴呆性疾患に対する根本的治療は確立されておらず、痴呆症患者に関わる介護者の負担は今なお大きい。近年、栄養素と認知機能の関連が示唆され、栄養学的介入が痴呆の予防・治療に寄与するならば、高齢化地域にとっては、医療のみならず地域社会にとって有用な手段となりうると考えられる。本研究では、栄養学的介入にあたり地域住民の認知機能、栄養状況を明らかとする目的で、高齢者を対象に心理検査および食事栄養調査を行い、調査した対象者の約半数で認知機能障害が疑われた。

A. 研究目的

平成12年導入の介護保険により、介護者負担の軽減が図られてきている。しかし、アルツハイマー病を代表とする痴呆性疾患においては根本的治療が確立されておらず、その負担は今なお大きい。高齢化率23.5%（2002年3月1日現在、人口12,122人、65歳以上2,849人）の小鹿野町（以下、当町）でも、今後の痴呆患者の増加が予想される。近年、栄養素と認知機能の関連が示唆され、栄養学的介入が痴呆の予防・治療に寄与するとすれば、医療的・社会的に有効な手段となりうると考える。

本研究では、栄養学的介入にあたり当町における地域住民の認知機能状態、栄養状況を明らかとする目的から、心理検査および食事栄養調査を行った。

B. 研究方法

当町では、保健センターの保健婦4名、栄養士1名が中心となり、各地区で定期的

に健康教室を開催しているが、本研究開始後、5回の健康教室において本研究の趣旨を説明し、調査協力をお願いした。教室に参加した中で60～75才の地域住民で、説明に納得した上で協力の承諾をされた方々に生活調査票・栄養調査票を渡した。ただし、2世帯家族であることを原則とした。後日、保健婦およびアルバイト看護婦（2名）が対象者宅を訪問、調査票を回収し、Mini-mental State Examination (MMSE) を行った。

2002年3月20日現在、95（男女比33：62）名から調査票を回収した。栄養調査票については現在分析中のため、今回はMMSEを施行できた88（30：58）名について、MMSE総合点を用い、年齢層別〔60～64才；32（10：22）名、65～69才；29（13：16）名、70～74才；27（7：20）名〕および性別に認知機能を検討した。