

厚生科学研究費補助金

21世紀型医療開拓推進研究事業

痴呆症の危険因子と予防介入に関する研究

平成13年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 朝田 隆

平成14（2002）年 4月

目 次

I. 総括研究報告	
痴呆性疾患の危険因子と予防介入に関する研究	1
朝田隆	
(資料) ファイブ・コグ調査回答用紙、個別テストチェックリスト・解答用紙	
II. 分担研究報告	
1. 痴呆性疾患の危険因子と予防介入に関する研究	50
矢富直美	
2. 痴呆性疾患の危険因子と予防介入に関する研究	52
中堀豊	
3. 痴呆性疾患の危険因子と予防介入に関する研究	54
苗村育郎、他	
4. 睡眠からの介入研究の理論指導と実践に関する研究	58
白川修一郎	
5. 網野町65歳以上住民におけるMCI有病率と 痴呆予防に関する研究	61
山田達夫	
6. アルツハイマー病の遺伝子多型と危険因子に 関する研究	64
木村英雄	
7. アルツハイマー病の危険因子としての食事	67
植木彰	
8. 本邦におけるMild Cognitive Impairment (MCI)の有病率に関する研究	69
田邊敬貴	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	73
IV. 研究成果の刊行物・別刷	別綴

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

痴呆性疾患の危険因子と予防介入に関する研究

（主任）研究者 朝田 隆 筑波大学臨床医学系教授

研究要旨 上記のテーマのもとに痴呆症発症の危険性が高い状態にある個人を特定するマスキング法を開発した。これを用いて茨城県利根町など全国の4カ所で疫学調査を行い、前駆期にある個人を特定した。65歳以上高齢者の5から10%程度がこのような状態にあるものと考えられた。日本人のアルツハイマー病患者における検討から、発症の防御因子として昼寝などの睡眠、喫煙、学習習慣に注目すべきであると考へた。これら以外に栄養、運動も介入の手段として注目している。これらの成果をもとに、前駆期状態にある個人を対象にして予防介入を開始する。

分担研究者氏名・所属機関名及び所属機関における職名

山田達夫	福岡大学医学部	教授
田邊敬貴	愛媛大学医学部	教授
矢富直美	東京都老人総合研究所	精神医学部門研究員
植木彰	自治医科大学	総合医学第1 教授
白川修一郎	国立精神神経センター	精神保健研究所 室長
中堀豊	徳島大学医学部	教授
木村英雄	国立精神神経センター	神経研究所 部長
苗村育郎	秋田大学保健管理センター	教授

A. 研究目的

痴呆症、ことにアルツハイマー病の予防が可能か否かを検討する。もし可能なら如何なる介入方法が発症に対する防御効果を有するのかを明らかにする。

痴呆性疾患の多くは遺伝的要因と環境要因（ライフスタイル）があいまって発症するものと考えられている。したがって予防の基本になるのは、そのような遺伝的要因とライフスタイル自体を明らかにすることである。またそれらの相互作用についても検討する必要がある。

そのような危険因子としてのライフスタイルに関する知見は乏しい。また人種差が存在する可能性もあり、日本人に固有の要因を明らかにする必要がある。次にアルツハイマー病などのありふれた疾患の成因として近年遺伝子多型が重視さ

れている。アルツハイマー病についてはAPOE遺伝子型が有名であるが、理論的にはこれ以外にも幾つかの発症に関連する多型があるものと予想される。これらを明らかにする必要がある。

その上で環境要因と遺伝的要因をつき合わせれば、個別性をふまえた介入の基礎を築きうると考えられる。

このような考えに基づいて痴呆症の予防介入を実践し、それらの効果を検討する。

B. 研究方法

研究は以下の3段階からなっている。

1) 痴呆症発症の危険性が高い状態にある個人を特定すること：

近年Mild Cognitive Impairment (MCI) の概念に代表される痴呆症の前駆期状態が注目されている。こうした個人を指摘する目的では従来の痴呆スクリーニング検査はあまり有用でないと言われる。このような前駆期をとらえる目的に特化し、しかも大人数を同時に検査できるようなマスキング法を開発する。

2) 発症危険因子の特定

高齢者を対象とする地域の調査では前駆期にある個人ばかりでなく痴呆症と診断される高齢者も明らかにする。同時に全ての調査対象でライフスタイルについての質問票への回答を依頼する。さらに主任研究者がこれまで蓄積してきた約千名のアルツハイマー病患者のライフスタイルデータも用いる。こうしたデータから日本人におけるアルツハイマー病発症の危険因子を明らかにする。それと平行して利根町における調査では遺伝子検査のための採血も行う。この血液から得た遺伝子サンプルを用いて候補と目した遺

伝子多型について検討を行う。

3) 予防介入

全国の4カ所（茨城県利根町、東京都豊島区など、京都府網野町、愛媛県中山町）において前駆期にあると判断される高齢者を対象に痴呆症発症予防の介入を行う。介入の手段としては、栄養、睡眠、運動に注目している。

これらとは別に秋田県では、飲酒習慣、高血圧、高脂血症に注目して介入することで脳血管性痴呆に対する防御効果を検討する。

（倫理面への配慮）

全ての研究において、調査と介入開始に先立ってその趣旨を説明している。そこで質疑応答を行い、その上で各人から署名によるインフォームドコンセントを得ている。本調査で知り得た情報を第三者に漏らさないことなどプライバシー保護については細心の注意を払う。

C. 研究結果

1) MCIなどの痴呆の前駆状態をとらえるマスキング用のテストとして「ファイブ・コグ」と命名したバッテリーを開発した。これは最大100名程度の高齢者を一堂において調査できる。液晶プロジェクターに設問を映写しテスターがマイクを使って解説し回答を促す形式になっている。もちろん前もって調査対象の視聴覚機能を評価している。またテスト施工中はスタッフが中に入って、適宜補足説明や援助をしている。

既に利根町と東京都では約2000名の対象にこのテストを施行した。採点の結果、前駆期にあると疑われる個人に対しては、半構造化面接（老年期精神障害評価スケール：PAS）とより詳細なテストバッテリー（10分スクリーニング：テンミニ）からなる2次検査に参加してもらうことで確定診断している。

愛媛県中山町の調査からはこのような前駆状態にある個人は、65歳以上の高齢者の5.3%をしめるという結果を得ている。利根町では1次調査の終了した段階では10%未満という途中結果を得ている。

2) 危険因子

まず従来のこの分野の諸報告が指摘しているのと同様に、加齢、家族歴、女性であること、さらにアポE4遺伝子などが危険因子として指摘された。なおアポE4遺伝子については、ヘテロでは危険度は野生型の3倍程度に過ぎないがホモでは10倍以上と極めて高値になることが判明した。

新たな所見として短時間の昼寝の習慣が防御効果を有するという結果を得た。またアポE4遺伝子をもたない個人では、教育年数が長いことが発症を防御するという結果を得た。しかしこの遺伝子を持

つ者ではそのような効果は認められなかった。これとは逆に、喫煙はアポE4遺伝子を持つ者に対して発症防御の効果があることが明らかになった。これを持たない者ではこのような効果は認められなかった。

つい先頃、アルコールの摂取が発症を防御するのではないかという報告がヨーロッパの疫学チームによってなされた。そこで同様の検討を行ったが、われわれの対象についてはそのような現象は認められなかった。

3) 予防介入

まず介入手段としての栄養、睡眠、運動に関してそれぞれがもつ予防効果を予備的に検討した。また介入を開始するための基盤整備を行った。

D. 考察

高齢者の認知機能を評価するスケールとして、従来の痴呆症診断を目的とするものとは性質の異なるテストを開発した。これは一堂に会した大人数の対象を短時間のうちに検査できるという特徴を有する。これまでのところ概して満足しうる信頼性と妥当性を有していると考えられるが問題点も残されている。

まず視聴覚障害者や身体障害者の場合にどの程度の支障を生じるかという課題である。次に精度、すなわちフォールスネガティブ、フォールスポジティブなどの頻度を明らかにする必要がある。これらは詳細な2次試験を行うことで評価しなくてはならない。

次に痴呆症の前駆期状態にある高齢者の一般高齢者人口に占める割合である。現時点では10%未満という結果を得ており、これは数は少ないが先行研究に示された結果におおよそ類似している。しかしこの頻度は年代や地域による差が存在するのではないかという印象がある。この点を今後4チームのデータと相互比較することで検討したい。

危険因子についてはライフスタイルという介入可能な要因として、喫煙、睡眠については一応の成果が得られた。今後は運動と栄養についての実証的なデータを探求する必要がある。またさらにデータを積み重ねることで日本人として代表的なサンプルと言いうるものを構築する必要がある。

E. 結論

痴呆症発症の危険性が高い高齢者を指摘するマスキング法を開発した。このテストの結果、前駆期にあることが疑われる個人には半構造化面接とより詳細な神経心理テストを行って確定診断をしている。これまでのところ65歳以上の地域の高齢者の5から10%がこのような状態にあるものと考えている。ライフスタイルという観点からは予防

法として昼寝など睡眠に注目することが大切と思われる。また喫煙と学習も興味深いものがある。いずれにせよ個人ごとに異なる遺伝的背景を考慮した個別的な予防介入が基本となる。

F. 健康危険情報
特記なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Nakano S, Asada T, Matsuda H, Uno M, Takasaki M. Donepezil hydrochloride preserves regional cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease. J Nucl Med 42:1441-1445, 2001
Ohnishi T, Matsuda H, Tabira T, Asada T, Uno M. Am J Neuroradiol 22:1680-1685 2001

Ikeda M, Hokoishi K, Maki N, Nebu A, Tachibana N, Komori K, Shigenobu K, Fukuhara R, Tanabe H. Neurology 57: 839-844, 2001

Yamada T, Kadekaru H, Matsumoto S, Inada H, Tanabe M, Moriguchi H, Moriguchi Y, Ishikawa P, Ishikawa AG, Taira K, Yamori Y. Prevalence of dementia in the older Japanese-Brazilian population. Psychiat Clin Neurosci 56:71-75, 2002

Tanaka H, Taira K, Arakawa M, Toguti H, Urasaki C, Yamamoto Y, Uezu E, Hori T. Effects of short nap and exercise on elderly people having difficulty in sleeping. Psychiat Clin Neurosci 55: 173-174, 2001

Komada Y, Yamamoto Y, Shirakawa S, Yamazaki K. Is the sleep initiating process affected by psychological factors? Psychiat Clin Neurosci 55: 177-178, 2001

大塚美恵子、植木彰。痴呆患者の食事因子の解析およびエイコサペンタエン酸(EPA)による認知機能改善効果の検討
Dementia Japan 15:21-29, 2001

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

No. _____

ファイブ・コグ

注意：指示があるまで中は見ないでください。

フリガナ
氏名

性別 男・女 年齢 才

生年月日 明・大・昭 年 月 日 最終学歴 卒 (教育年数 年)

住所 (〒 - -)

電話番号 (- -)

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20

21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40

41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60

61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80

練習



例

上	上	下	上	上	下	中	上	上	中	下	中
中	中	下	下	下	下	中	上	上	中	下	中
上	中	下	下	下	下	中	上	上	中	下	中
上	中	下	下	下	下	中	上	上	中	下	中

中 上 中 上 上 中 中 下 上 上 中 下 中 上 上 下 上 下 中 上 下 上 下

上 下 中 下 上 中 下 中 下 中 上 下 中 上 下 上 下 上 下 中 下 上 下 中 下

上 下 中 中 下 中 中 上 中 上 下 中 上 下 中 上 上 下 中 上 上 下 中 上

下 上 下 中 上 中 中 上 上 下 中 上 下 中 上 中 上 下 中 上 中 上 下 下

下 上 中 上 下 上 中 上 下 上 中 上 下 上 中 上

下 中 下 上 中 下 中 上 中 下 中 上 中 下 中 中

下 中 上 下 中 上 中 下 中 上 中 下 中 上 中

上 下 下 中 中 中 中 下 上 中 下 上 下 上 下

スポーツ	
花	
職業	
くだもの	
木	
魚	
国	
台所用品	

1	11	21	31	
2	12	22	32	
3	13	23	33	
4	14	24	34	
5	15	25	35	
6	16	26	36	
7	17	27	37	
8	18	28	38	
9	19	29	39	
10	20	30	40	

下の例題を見てください。2つの言葉がならんでいます。
この2つの言葉に共通すると思われる1つの言葉を書き入れてください。

例1	ルビー	ダイヤ	→	宝石
----	-----	-----	---	----

ルビーもダイヤも宝石ですから、「宝石」と書きます。

例2	雨	晴れ	→	天気
----	---	----	---	----

雨も晴れも天気を表す言葉ですから、「天気」または「気象」と書きます。

それでは問題です。

1	父	母	→	
2	キャラメル	チョコレート	→	
3	赤	青	→	
4	ビタミン	タンパク質	→	
5	けんだま	こま	→	
6	札幌	名古屋	→	
7	キリスト教	仏教	→	
8	夏	冬	→	

9	上下	左右	→	
10	センチ	グラム	→	
11	国語	算数	→	
12	握る	歩く	→	
13	近い	遠い	→	
14	古代	中世	→	
15	画家	ピアニスト	→	
16	盆地	丘陵	→	

フリガナ
お名前

対象者ID

検査年月日 年 月 日

検査者

個別テスト チェックリスト

実施チェック	テスト課題	用具	用具チェック
	0	フェイスシート	フェイスシート
		同意書・研究協力説明	同意書用紙(裏表印刷)
	1	PAS	PAS患者用インタビュー記録用紙
			白紙2枚
			5角形反应用紙
			図版3枚 目を閉じてください 強く咳をしてください 物品名
	2	10分スクリーニング	検査用冊子
			記録用紙
			白紙1枚
			ストップウォッチ
	3	DECOチェックリスト	回答用紙
(休憩)			
	4	論理的記憶 I (直後再生)	記録用紙
	5	類似	記録用紙
	6	TMT	反应用紙 A形式 デモ
			A形式 練習
			A形式
			B形式 デモ
			B形式 練習
		B形式	
		ストップウォッチ	
	7	Letter Fluency	記録用紙
			ストップウォッチ
	8	文字位置照合課題	練習用紙 2枚
			反应用紙 ピンク 1枚 緑 1枚
			ストップウォッチ
	9	論理的記憶 II (遅延再生)	記録用紙
	10	類似選択問題	回答用紙

老年期精神障害評価スケール (PAS)

患者インタビュー

識別情報

1. 患者の氏名または ID :
2. インタビュー日 :
3. インタビュー担当者の氏名または ID :
4. 患者の性別 (丸印) :男性 女性

これから、あなたのこれまでの病歴と、どのようにそれに対処しているかについてご質問します。

このインタビューでは、皆さんに同じ質問をしていますので、おかしいとか、不適切に思われる質問があっても、どうか最後までご協力をお願いします。

これからお話しいただくことに関して、すべて秘密は厳守します。

では初めに、一般的なことを2~3 ご質問します。

Anthony Jorm
オーストラリア国立大学
NH&MRC
社会精神医学研究所
Canberra ACT 0200 Australia

Andrew Mackinnon
精神衛生研究所
Locked Bag No.11
Park ville Vic 3052 Australia

背景情報

1. あなたの姓を書いてください。次に名前をお願いします。

正しく書けた 0

姓も名も正しく書けない (小さなミスが1つ程度は許される)、分からない 1

2. 何年にお生まれになりましたか？

年度 0

分からない 1

3. では、今あなたは何歳ですか？

年齢 0

分からない 1

4. お生まれはどちらですか？

都道府県 _____ 0

分からない 1

枠内を合計する

合計が1以上の場合は、認知障害スケールの頁へ移る。

脳卒中スケール（患者）

次のようなことがこれまでにあったり、またはあったと言われたことがありますか：

S1. 脳卒中は？

- いいえ 0
 はい 1
 分からない ?

S2. 一時的に意識がなくなったり、ろれつが回らなくなったり、手足の力がなくなったことがありますか？

- いいえ 0
 はい 1
 分からない ?

これまでに次のようなことがありましたか：

（答えを記録する際に、現在の健康状態も含める）

S3. 突然手足の力がなくなり、その後良くなったことがありましたか？

- いいえ 0
 はい 1
 分からない ?

S4. 突然話すことが、とても困難になったことがありましたか？

- いいえ 0
 はい 1
 分からない ?

S5. 突然見ることが、とても困難になったことがありましたか？

- いいえ 0
 はい 1
 分からない ?

S6. 突然物忘れがひどくなったことがありましたか？

- いいえ 0
- はい 1
- 分からない ?

ここで、PAS 脳卒中得点 (S) を計算する。

S1 から S6 までの枠内の合計

 S

? を記入した枠の数

 ?

? がゼロでなかった場合は、次の式を用いて得点を比例配分する：

$$6 \times S / (6 - ?)$$

$\frac{6 \times S}{(6 - ?)}$

 S'

うつ病スケール

では、あなたご自身についてどのように感じていらっしゃるか、お聞きしたいと思います。

D1. ここ2週間の間に、憂鬱な気持ちになったり、悲しい気持ちになったりしましたか？

いいえ 0
 場合による 0
 はい 1
 分からない ?

D2. ここ2週間の間に、眠れないことがありましたか？

いいえ 0
 場合による 0
 はい 1
 分からない ?

D3. ここ2週間の間、眠るために睡眠薬や酒など、何かの助けを借りていますか？

いいえ 0
 場合による 0
 はい 1
 分からない ?

D4. ここ2週間の間に、特に何もしていないのに疲れきったり、気力がほとんどないといったことがありましたか？

いいえ 0
 場合による 0
 はい 1
 分からない ?

D5. ここ2週間の間に、いつもの自分より話し方や動きが遅かったことがありますか？

いいえ 0
 場合による 0
 はい 1
 分からない ?

D6. ここ2週間の間に、絶えず体のどこかを動かしていないとられないように、落ち着けなくてじっとしてられない、といったことがありましたか？

- いいえ 0
- 場合による 0
- はい 1
- 分からない ?

D7. ここ2週間の間に、自信がないとか、自分の力が足りないと感じたことがどのくらいありましたか？

- 全くなかった 0
- 時々あった 0
- そういう時が多かった 1
- いつもそうだった 1
- 分からない ?

では、あなたがお考えになっていることについて、お聞きしたいと思います。

D8. ここ2週間の間、考えをまとめることにいつもよりずっと時間がかかったことがありますか？

- いいえ 0
- 場合による 0
- はい 1
- 分からない ?

D9. ここ2週間の間、集中するのが困難だったことがありますか？

- いいえ 0
- 場合による 0
- はい 1
- 分からない ?

D10. ここ2週間の間、考えが混乱してまとめることができないように思われましたか？

- いいえ 0
- 場合による 0
- はい 1
- 分からない ?