

厚生労働科学研究費補助金

効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

# 痴呆性疾患の危険因子と予防介入に関する研究

平成14年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 朝田 隆

平成15（2003）年 3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
	筑波大学臨床医学系精神医学	朝田 隆
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	-----	5
	福岡大学医学部第5内科	山田 達夫
2. Mild Cognitive Impairment (MCI) から痴呆への進展予防に関する研究	-----	7
	愛媛大学医学部神経精神医学	田邊 敬貴
3. 痴呆性疾患の危険因子と予防介入に関する研究	-----	10
	東京都老人総合研究所精神医学部門	矢富 直美
4. 痴呆症予防としての栄養学的介入に関する研究	-----	12
	自治医科大学大宮医療センター総合医学第1	植木 彰
5. 痴呆性疾患の危険因子と予防介入に関する研究	-----	14
	国立精神・神経センター精神保健研究所老人精神保健研究室	白川 修一郎
6. 予防介入の成果を疫学的に評価するための大規模疫学調査解析に関する研究	-----	17
	徳島大学医学部公衆衛生学	中堀 豊
7. 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	-----	21
	国立精神・神経センター神経研究所遺伝子工学研究部	木村 英雄
8. 痴呆性疾患の危険因子と予防介入に関する研究	-----	23
	秋田大学保健管理センター	苗村 育郎
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	27
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	33

# I. 總 括 研 究 報 告 書

# 研究報告書

厚生科学研究補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）

## 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 痴呆症予防の基礎は前駆状態にある個人を特定することにある。そのために集団スクリーニング法を開発した。2500人余りの個人で施行してその信頼性を検討し、標準化した。これを用いて茨城県利根町で65歳以上の住民を対象として原則的に悉皆調査を行った。その結果、前駆状態としてのMCIは4% またAACD25%という結果を得た。さらに痴呆は10%で、うつ状態が4%にみられた。また別の前駆状態診断法として脳機能画像(SPECT)に注目した。画像解析の手法を用いて、前駆状態に特徴的な画像所見を探索した。その結果、帯状回後部の血流低下が基本的なものの、年齢による前駆期パターンの相違が示唆された。さらに睡眠、運動、栄養ならびに知的刺激などからなる予防方法の開発を行い、希望する住民を対象に介入活動を開始した。

### 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

1. 痴呆症予防の基礎は危険因子を明らかにすることにある。危険因子を遺伝子レベル、ライフスタイルレベルで特定する。
2. 痴呆症予防の実践は前駆状態にある個人を特定に始まる。そのために集団スクリーニング法を開発してその信頼性を検討するとともに標準化する。
3. これを用いて茨城県利根町で65歳以上の住民を対象として原則的に悉皆調査を行う。その結果、前駆状態、痴呆、うつ状態の有病率を明らかにする。
4. 別の前駆状態診断法として脳機能画像(SPECT)に注目し、画像解析の手法によって前駆状態に特徴的な画像所見を明らかにする。

5. 睡眠、運動、栄養ならびに知的刺激などからなる予防方法を開発し、これらにより予防介入を行う。

## B. 研究方法

### 1. 危険因子

アミロイド関連の遺伝子研究としてアミロイド前駆体蛋白の再取り込みに関与する Fe65 ファミリーに注目してその遺伝子多型を検討する。また危険因子としてのアルコール摂取の意義をアポリポ蛋白 E 遺伝子の多型性を踏まえて検討する。

2. 集団スクリーニング法の開発とその施行  
痴呆症前駆状態の代表的な概念としては、Mild Cognitive Impairment (MCI) と Ageing-Associated Cognitive Decline (AACD)がある。いずれも記憶障害が鍵になるが、後者は記憶以外に言語、視空間機能、推論、注意にも注目した概念である。われわれは AACD の概念に依って前駆状態診断の目的に特化した集団スクリーニングテスト、「ファイブコグ」を開発した。

茨城県利根町、京都府網野町、東京都世田谷区などにおいて本テストを 65 歳以上の少なくとも明らかな痴呆症状のない住民 2500 名余りに施行する。また利根町と世田谷区では構造化面接に基づいた認知機能評価方法（テンミニ）も併せて施行する。これにより集団スクリーニングであるファイブコグの妥当性を確認する一法とする。ファイブコグ、テンミニともに約 40 名の対象では、2 ヶ月程度の間隔で 2 度施行する。これによりテスト・再テスト妥当性を検討する。また測定結果のプロフィール解析をした上で標準化を行う。

### 3. SPECT による前駆状態診断

集団スクリーニングならびに構造化面接によって MCI ならびに AACD 状態にある個人を特定する。こうした対象と健常と判断された個人に頭部 MRI ならびに

SPECT 撮像を行う。脳機能画像統計ソフトとしてわれわれが開発した E-zis を併用して前駆状態に特有の所見を明らかにする。

## 4. 介入

予防方法として睡眠、運動、栄養ならびに知的刺激などに注目している。

睡眠では現在の睡眠行動の調査をもとに夜間睡眠の改善、短時間昼寝の習慣作りが中心になる。

運動についても現在の体力や機能レベル、運動習慣を調べた上で楽しく在宅で可能な有酸素運動のメニューの指導がポイントになる。

栄養では、神経細胞の活性化という観点から EPA、DHA、銀杏葉エキスなどに注目している。現在の食事習慣をチェックした上で、これらを含むサプリメントの服用による認知、生化学所見への効果を追跡調査する。

知的刺激としては旅行クラブ、ミニコミ誌作りなど多様なメニューから成る知的活動の場を設けた。それらの活動による予防効果を検討する。

## C. 研究成果

### 1. 危険因子

60 歳未満発症の若年型アルツハイマー病の危険因子として Fe65L2 の多型性を明らかにした。また日本人ではアルコール摂取は危険因子でも防御因子でもないことがわかった。

### 2. スクリーニングテスト

集団テスト「ファイブコグ」、個別テスト「テンミニ」による測定結果からまず両測度のテスト・再テスト信頼性を確認した。また下位テストによっては 2 ヶ月後では学習効果が残っていることもわかった。

標準化に関しては、テストの成績に年齢、性別の他に就学年数が有意な寄与をすることが明らかになった。そこでこれらの要因を制御した上でテストの成績を判定するソフト

を作成した。

### 3. 疫学調査

利根町で 65 歳以上の住民を対象として行った悉皆調査から、前駆状態(MCI:4%,AACD:25%)、痴呆 10%、うつ状態 4%の有病率という結果を得た。

特記すべきこととして、自覚的にうつがある者では認知機能テストの何らかの領域で成績が不良であることがわかった。また統合失調症や精神遅滞などを前駆状態から慎重に鑑別する必要があった。

### 4. SPECT 画像

MCI ならびに AACD 状態のなかでもとくに記憶の成績だけが不良の個人、ならびに健常と判断された個人を対象に頭部 MRI ならびに SPECT 撮像を行った。脳機能画像統計ソフトを用いた処理により、痴呆症の前駆期に特異な血流低下を示す脳部位を探索した。

その結果、帯状回後部の血流低下が前駆期所見の基本かと思われた。しかし加齢と共に血流低下部位は脳の前方に移動する傾向があった。すなわち年代によって最初期の画像所見には相違があると考えられた。

### 5. 介入方法

ベースラインでの睡眠調査から、レストレスレッグ症候群などの睡眠障害が記憶・集中力障害と関連している可能性が示唆された。薬物によりこれらの改善を図るとともに、短時間昼寝と夕方の軽運動を習慣化させつつある。

運動については、基礎体力測定、心電図、運動習慣などの調査に基づいて対象をグループ分けした。集団講習会において基本となる有酸素運動の実施法を教示した。またこれらが町内の各地域において日常的に実施されることを目的にボランティアからなるファシリテーターの養成を開始した。

栄養では、現在の食事習慣をチェックしとくに n-3 系の不飽和脂肪酸摂取に注目し

た。そして神経細胞の活性化という観点から EPA、DHA、銀杏葉エキスなどを含むサプリメントの服用を開始した。

知的刺激としては旅行クラブ、ミニコミ誌作りなどから成る知的活動の場を設け、定期的に心身機能を継続的に評価している。

### D. 考察

#### 1. 危険因子

危険因子としての一塩基多型については今後とも新たなものを探求してゆく。またライフスタイルの評価については、アポリポ蛋白 E 遺伝子など有力な遺伝子多型を踏まえて行うべきだと考える。

#### 2. スクリーニングテスト

集団テスト「ファイブコグ」、個別テスト「テンミニ」による測定結果からまず両測度のテスト・再テスト信頼性を確認した。今後は妥当性の検討が必要であるが、前駆状態を特異的に診断するテストに対しては予測妥当性を確認することが最適である。

標準化に関しては、テストの成績に年齢、性別の他に就学年数が有意な寄与をすることが明らかになった。異なる地域での調査結果からは、成績に地域差がある可能性が示唆されている。そこで今後は地域差も考慮して判定基準を作成する予定である。

#### 3. 疫学調査

前駆状態(MCI:4%,AACD:25%)、痴呆 10%、うつ状態 4%の有病率という成績はいずれも従来欧米の調査で示されたものに類似している。なお痴呆症の有病率 10%はわが国の従来の調査結果と比べると高値と思われる。詳細な調査方法を用いたり、介護保険申請書を利用したりしたことが関与している可能性が考えられる。

MCI、AACD のいずれであっても全てが痴呆症へと進行するわけではない。非進行群には、うつ病や統合失調症・精神遅滞あるいは脳血管障害の後遺症などが含まれると思わ

れる。今後はこれらの診断精度を上げる必要がある。

#### 4. SPECT 画像

帯状回後部の血流低下が前駆期所見の基本かと思われた。しかし加齢と共に血流低下部位は脳の前方に移動する傾向があった。すなわち年代によって最初期の画像所見には相違があると考えられた。

われわれは病院における極く初期のアルツハイマー病患者の SPECT 所見解析から、この点を既に指摘していた。今後は MRI 所見から、大脳皮質の萎縮も考慮した上で真の血流変化を年齢別に評価してゆく必要がある。

#### 5. 介入方法

われわれの知りえた限りでは前駆状態にある個人を対象に痴呆症の予防介入を行い、その効果を検討した報告は無い。対象となる人数が多くないこと、ドロップアウトが多くないと思われること、定量的に介入を評価できないことなどの障害が考えられる。こうした点を克服すべく、利根町と同様の調査・介入法を複数の他地域で開始している。

#### E. 結論

前駆状態の診断は、神経心理学的方法と脳機能画像によるものとを組み合わせることで精度が高められる。操作的に診断した前駆状態の中にはうつ病や統合失調症などが含まれてしまう可能性がある。予防介入の効果は認知機能ばかりでなく身体機能や血液検査なども含めて総合的に行う必要がある。

#### F. 健康危険情報

特記なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Matsuda H, Kanetaka H, Ohnishi T, Asada T, Imabayashi E, Nakano S, Katoh A, Tanaka F. Brain SPECT abnormalities in Alzheimer's disease before and after atrophy correction. Eur J Nucl Med 2002;29:1502-1505
2. Tanahashi H, Asada T, Tabira T: Ann Neurol c954C T polymorphism in the Fe65L2 gene is associated with early-onset Alzheimer's disease. Ann Neurol 2002; 52(5)691-693
3. Tanaka N, Asada T, Kinoshita T, Yamashita F, Uno M. Alcohol consumption and risk of dementia. Lancet 2002; 360:490
4. Eto K, Asada T, Arima K, Makifuchi T, Kimura H. Brain hydrogen sulfide is severely decreased in Alzheimer's disease. Biochem Biophys Res Commun 2002;293(5)1485-1488
5. Musha T, Asada T, Yamashita F, Kinoshita T, Chen Z, Matsuda H, Uno M, Shankle WR. A new EEG method for estimating cortical neuronal impairment that is sensitive to early stage Alzheimer's disease. Clin Neurophysiol. 2002; 113(7):1052-1058
6. Matsuda H, Kitayama N, Ohnishi T, Asada T, Nakano S, Sakamoto S, Imabayashi E, Katoh A. Longitudinal evaluation of both morphologic and functional changes in the same individuals with Alzheimer's disease. J Nucl Med 2002;43:304-311
7. Ikeda M, Brown J, Holland AJ, et al. Changes in appetite, food preference, and eating habits in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;73:371-376

## II. 分 担 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

分担研究者 山田達夫 福岡大学医学部 教授

研究要旨：京都府網野町での疫学調査と予防介入の一環として運動療法についての基礎研究を行い、MCI の頻度と運動療法の有用性を確かめた。

A. 研究目的

京都府網野町でも MCI の頻度を調査し、各地でのデータと比較検討する。また、運動療法の予防介入の有用性を基礎的データ作りの視点で検討することを目的に研究を行った。

B. 研究方法

網野町住民に呼びかけ、ファイブコグテストを受けることへの協力と今後の予防の取り組みの必要性を訴え、225 名テストに参加した (全住民の 1 割)。福岡大学受診 MCI10 名の患者について運動療法を 3 ヶ月実施した。運動はステップテストによるもので血中乳酸値測定を指標として評価した。

(倫理面への配慮)

福岡大学倫理委員会での承認を得て、かつ参加者からは文書での同意を得た。

C. 研究結果

65 才以上の網野町住民の約 1 割を調査し、認知障害のない高齢者は約 50%と推計された。他は MCI と評価した。3 ヶ月の運

動療法の脱落者は 2 名で、他症例は筋力増強が得られ、認知機能の低下は見られなかった。ファイブコグの実施には全住民の参加が得られやすい状況を考案する必要性を痛感した。今回検討した運動療法は今後の予防介入に有用な方法と考えられ、対象を広げ、1 年間に亘る検討を行う予定である。

E. 結論

予防的疫学調査での MCI の頻度を検討した。調査法の再検討により今後は大分県安心院で悉皆調査を予定する。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hepatocyte Growth Factor Level in Cerebrospinal Fluid in Alzheimer's Disease/Y. Tsuboi, K. Kakimoto, M. Nakjima, H. Akatsu, T. Yamamoto, K. Ogawa, T. Ohnishi, Y. Daikuhara, T. Yamada -Acta. Neurol Scand. (107:81-86, 2003)
2. Cardiac papillary fibroelastoma as a

cause of recurrent ischemic strokes:  
the diagnostic value of serial  
transesophageal echocardiography/Y.  
Baba, Y. Tsuboi, K. Sakiyama, M.  
Nakajima, Y. Fujino, JF. Meschia, T.  
Yamada -Cerebrovascular disease  
(14: 256-259, 2002)

3. Subtype analysis of  
neuropathologically diagnosed  
patients in a Japanese geriatric  
hospital/H. Akatsu, M. Takahashi, N.  
Matsukawa, Y. Ishikawa, N. Kondo, T.  
Sato, H. Nakazawa, Y. Yamada, H.  
Okada, T. Yamamoto, K. Kosaka- J.  
Neurol. Sci (196: 63-69, 2002)

厚生労働科学研究費補助金 (効果的医療技術の確立推進臨床研究事業)  
分担研究報告書

Mild Cognitive Impairment (MCI)から痴呆への進展予防に関する研究

分担研究者 田邊敬貴 愛媛大学医学部神経精神医学教室 教授

研究要旨：Mild Cognitive Impairment (MCI) はアルツハイマー病 (AD) の前段階を中心に議論されてきた概念ではあるが、MCI の本来の意味からすれば、MCI にはその他の痴呆性疾患の前段階も相当数含まれているはずである。今回、老年期痴呆性疾患を対象とした疫学調査である第1回中山調査の結果から、明らかな認知機能障害を有しながら痴呆の診断基準を満たさなかった脳血管障害 (CVD) 例について医学的な介入を実施し痴呆への進展予防を試みた。第1回中山調査とその解析は1997年を中心に、愛媛県伊予郡中山町で、65歳以上の全在宅住民 (n=1438) を対象に行われた。その結果、明らかな認知機能障害を有するものの痴呆の診断基準を満たさない一群 (n=55) の中で、30名がCVDと診断された。このCVD群に対して、デイサービスなどの社会資源の利用を勧めるとともに、可能な限り高血圧などのリスクファクターの治療を実施した。そして、2000年を中心に行われた第2回中山調査において、痴呆への進展の有無を確認した。その結果、CVD30名のうち、4名が死亡し、3名が痴呆、23名が認知機能障害を有するが痴呆ではないと診断された。本邦では、欧米先進国と比べると、なお脳血管性痴呆 (VaD) の割合が高い。痴呆の前段階ないし高リスク群への介入を考える場合、VaDの前段階を多く含むと考えられる認知機能障害を伴うCVD群への医学的介入がきわめて重要である。

A. 研究目的

加齢と痴呆の境界領域、あるいは加齢から痴呆への移行状態を示す Mild Cognitive Impairment (MCI) という概念が注目されるようになった背景には、アルツハイマー病 (AD) の薬物療法が始まり、軽度から中等度の AD に有効であることが明らかにされ、さらにその前の非常

に軽度の段階でも薬物療法が奏効するかどうか、問題となっている点がある。しかし MCI の本来の意味からすれば、MCI にはその他の痴呆性疾患の前段階も相当数含まれているはずである。今回、老年期痴呆性疾患を対象とした疫学調査である第1回中山調査の結果から、明らかな認知機能障害を有しながら痴呆の診断基

準を満たさなかった脳血管障害 (CVD) 例について医学的な介入を実施し脳血管性痴呆への進展予防を試みた。

## B. 研究方法

第1回中山調査とその解析は1997年を中心に、愛媛県伊予郡中山町で、65歳以上の全在宅住民 (n=1438) を対象に行われた。本調査の特徴は、一次調査の段階から専門知識を有する精神神経科医が携わり、三次調査では痴呆を疑った全例に頭部CT検査を実施した点である。その結果、明らかな認知機能障害は有するものの痴呆の診断基準を満たさない一群 (n=55) の中で、30名がCVDと診断された。このCVD群に対して、デイサービスなどの社会資源の利用を勧めるとともに、地元医療機関の協力を得て、可能な限り高血圧などのリスクファクターの治療を実施した。そして、2000年を中心に行われた第2回中山調査において、痴呆への進展の有無を確認した。

## C. 研究結果

CVD30名のうち、4名が死亡し、3名が痴呆、23名が認知機能障害を有するが痴呆ではないと診断された。この23名のうち、7名がデイサービスを、4名が身体的なりハビリテーションを実施されていた。

## D. 考察

本邦でもADの痴呆に占める割合が増加しているといわれているものの、欧米先進国と比べると、なお脳血管性痴呆 (VaD) の割合が高い。MCIはADの前段階を中心に議論されてきた概念ではあるが、痴呆の前段階ないし高リスク群への介入を考える場合、VaDの前段階を多く

含むと考えられる認知機能障害を伴うCVD群への医学的介入がきわめて重要である。今回、3年という短期間の追跡調査ではあるが、早期介入の結果このような一群の88%がなお痴呆に至らず、12%のみが痴呆に進展したということは、痴呆の発症抑制を考える上で重要な知見である。

## E. 結論

MCIはADの前段階を中心に議論されてきた概念ではあるが、痴呆の前段階ないし高リスク群への介入を考える場合、認知機能障害を伴うCVD群への医学的介入がきわめて重要である。

## F. 健康危険情報

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Ikeda M. Prevention and early intervention for vascular dementia in community dwelling elderly: findings from the Nakayama study. PSYCHOGERIATRICS (in press)
2. 池田 学, 繁信 和恵. Mild cognitive impairment (MCI) の地域における有病率 -中山町研究を中心に-. 精神神経学雑誌 (印刷中)
3. 池田 学. 地域における痴呆の早期発見の意義と対応の考え方. 老年精神医学雑誌 14: 9-12, 2003
4. Ikeda M, Brown J, Holland AJ, et al. Changes in appetite, food preference, and eating habits in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 73: 371-376, 2002

5. Shigenobu K, Ikeda M, Fukuhara R, et al. Reducing the burden of care for Alzheimer's disease through the amelioration of "delusions of theft" by drug therapy. *Int J Geriatr Psychiatry* 17: 211-217, 2002
6. 繁信 和恵, 池田 学. 超高齢者の疫学: 地域差とその意味 -中山町研究を中心に-. *老年精神医学雑誌* 13: 833-888, 2002
7. 根布 昭彦, 池田 学, 田辺 敬貴. MCI の神経心理学的特徴. *Geriatric Medicine* 40: 1205-1212, 2002
8. 池田 学. 巻頭言 痴呆の早期発見には何が必要か. *Gerontology* 15: 5, 2002

厚生労働科学研究費補助金 (効果的医療技術の確立推進臨床研究事業)  
分担研究報告書

痴呆性疾患の危険因子と予防介入に関する研究

分担研究者 矢富直美 東京都老人総合研究所 研究員

研究要旨：本研究では、運動と認知的活性化を組み合わせた痴呆予防プログラムの痴呆予防効果を検討することを目的としている。今年度は、痴呆リスク群を含んだ痴呆高齢者にプログラムを実施し、6ヶ月間のフォローアップを行った。その結果、プログラムは注意機能を改善する効果が明らかとなった。また、昨年度、開発したリスク群をスクリーニングする集団認知検査の標準化を行った。

A. 研究目的

本研究では、運動や認知的活性化を組み合わせた痴呆予防プログラムを実施し、その痴呆予防効果を明らかにすることを目的としている。また、その研究の一環として、痴呆予防の地域の在住高齢者を対象者とした痴呆リスク者(AACD)や痴呆性疾患の集団スクリーニング法や診断法の開発を目的としている。

B. 研究方法

対象者は、東京都世田谷区に在住する高齢者である。平成13年11月から12月にかけてと平成14年9月から10月に集団用の認知検査であるファイブ・コグを受けた。ファイブ・コグは、エピソード記憶、注意分割機能、視空間認知、言語流暢性、思考力の検査からなる。介入プログラムでは、平成14年3月から、小集団で認知機能を活性化する活動、5種目(パソコン、料理、旅行、ミニコミ誌づくり)を週1回、運動プログラム3種目(体操

や、筋肉トレーニング)を週2回実施した。分析対象者は、AACDおよび非AACDを含み、プログラム参加群56名、非参加群154名である。

(倫理面への配慮)

研究協力を得るにあたって、研究の内容について、文書および口頭で説明し、個人の情報は秘密を厳守すること、研究を断っても何ら不利益はないことなどを伝え、文書で研究同意を意思確認した。

C. 研究結果

認知機能に及ぼすプログラムの効果をベースラインの成績とフォローアップの成績を比較すると、参加群は、非参加群に比べて、成績が改善する傾向が見られる。統計的に、有意差を持って両群の改善の程度に差が見られたのは、注意分割課題である文字位置照合課題であった。この課題においては、AACD群、非AACD群の両群においても参加群は非参加群に比べて成績の改善は大きかった。しかし、エピソード記憶、視空間認知、言語流暢性、思考力の課題では、両群の間には有意な差は見られなかった。

#### D. 考察

本研究の結果は、運動と認知活性化プログラムが、注意分割機能を高める効果があることが示されたが、この機能の低下が、将来もっとも痴呆への転移を予測できるとされており、この結果は、認知活性化プログラムによって痴呆予防が可能なことを示唆している。

#### E. 結論

運動と組み合わせたパソコン、料理、旅行、ミニコミ誌づくりなどの認知活性化プログラムが、注意分割機能を高める効果があることが明らかとなった。

#### F. 健康危険情報

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- a. 矢富直美 地域における痴呆予防活動の考え方と方法 日本痴呆ケア学会誌 1, (1), 63-68, 2002.
- b. 矢富直美 MCIを対象とした介入研究の実行可能性 Geriatric Medicine 40, (3), 345-350.
- c. 矢富直美 豊島スタディから何を学ぶか GERONTOLOGY, 15, (1), 59-64, 2003.
- d. 矢富直美 早期の痴呆あるいは前駆状態を対象とした介入プログラムのあり方 老年精神医学, 14, (1), 20-25, 2003.

##### 2. 学会発表

- a. 矢富直美、杉山美香他 都市部における痴呆予防活動の実践(5) 日本痴呆ケア学会、2002.11
- b. 宇良千秋、矢富直美他 都市部における痴呆予防活動の実践(1) 日本痴呆ケア学会、2002.11
- c. 武田美奈、矢富直美他 都市部における痴呆予防活動の実践(2) 日本痴呆ケア学会、2002.11
- d. 平井直子、矢富直美他 都市部における痴呆予防活動の実践(3) 日本痴呆ケア学会、2002.11
- e. 杉山美香、矢富直美他 都市部における痴呆予防活動の実践(4) 日本痴呆ケア学会、2002.11
- f. 釘宮由紀子、矢富直美他 都市部における痴呆予防活動の実践(6) 日本痴呆ケア学会、2002.11
- g. 鈴木泰子、矢富直美他 都市部における痴呆予防活動の実践(7) 日本痴呆ケア学会、2002.11

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）  
分担研究者報告書

痴呆症予防としての栄養学的介入に関する研究

分担研究者 植木 彰 自治医科大学大宮医療センター総合医療第一教授

研究要旨：地域高齢者において、認知機能と食事栄養ならびに血液中の関連物質の相互関係を明らかにすることを目的とした。横断研究の手法により、認知機能は MMSE を用いて評価し、栄養は自記式食事歴法調査票 DHQ により調査した。関連物質としては、脂質、抗酸化物、ビタミン B 群、ホモシステインに注目した。痴呆症状のある者ではインスリン分泌を検討するためにブドウ糖負荷試験を行った。

認知機能の低い群では、対照に比べて血清総ホモシステイン値、ビタミン C, E 濃度が有意に低かった。また認知機能障害のあるものでは対照に比べて、180 分間のインスリン総分泌量は有意に高値を示した。これは痴呆前駆状態にある個人でも認められた。また痴呆状態にある個人の食行動の特徴として、過剰な糖分摂取が認められた。このような個人であっても、食行動上の問題点を可及的に補正することで認知機能低下に歯止めをかけることが可能であった。以上の知見に立って、今後縦断的に介入する必要がある。

A. 研究目的

地域高齢者において、認知機能と食事栄養ならびに血液中の関連物質の相互関係を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

横断研究の手法により、認知機能は MMSE を用いて評価し、栄養は自記式食事歴法調査票 DHQ により調査した。関連物質としては、脂質、抗酸化物、ビタミン B 群、ホモシステインに注目した。

痴呆症状のある者ではインスリン分泌を検討するためにブドウ糖負荷試験を行った。

またこうした個人の食行動上の特徴を検討し、可及的にこれらを是正することに努めた。

C. 研究結果

認知機能の低い群では、対照に比べて血清総ホモシステイン値、ビタミン C, E 濃度が有意に低かった。また認知機能障害のあるものでは対照に比べて、180 分間のインスリン総分泌量は有意に高値を示した。これは痴呆前駆状態にある個人でも認められた。また痴呆状態にある個人の食行動の特徴として、過剰な糖分摂取が認められた。このような個人であっても、食行動上の問題点を可及的に補正



することで認知機能低下に歯止めをかけることが可能であった。

#### D. 考察

高齢者の認知機能障害には抗酸化ビタミンの低値と高ホモシステイン血症が関係している。

痴呆の既発症者はもとより前駆状態においても、糖負荷による反応性インスリン分泌量が多かった。この所見は早期介入の重要なマーカーになる可能性がある。

#### E. 結論

既述した知見をもとに痴呆症予防法としての食事介入の意義を検討してゆく。

#### F. 健康危険情報

特記なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Shibata N, Ohnuma T, Takahashi T, Baba H, Ishizuka T, Otsuka M, Ueki A, Nagao M, Arai H: The effect of IL4 +33C/T polymorphism on risk of Japanese sporadic Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2002; 323(2): 161-163
2. Shibata N, Ohnuma T, Takahashi T, Baba H, Ishizuka T, Otsuka M, Ueki A, Nagao M, Arai H. Effect of IL-6 polymorphism on risk of Alzheimer disease: genotype-phenotype association study in Japanese cases. *Am J Med Genet.* 114:436-9, 2002 .
3. Otsuka M, Yamaguchi K, Ueki A: Similarities and differences between Alzheimer's disease and Vascular Dementia from the Viewpoint of Nutrition.

Ann. N. Y. acad. sci. vol. 977, 2002, pp155-16

4. 山嶋哲盛、吉田真奈美、船橋一彦、松井三枝、越野好文、東間正人、長澤達也、植木 彰、大塚美恵子、青木省三、伊室伸哉、森 則夫、武井教使、星野良一、三辺義男、難波吉雄、難波真弓、吉良潤一、大八木保政、原岡 襄、秋吉治朗、三浦伸義、木村慎吾、松下正明:「アーバンス (R BANS)」神経心理テストによる高次脳機能評価. *脳神経* 54: 463-471, 2002
5. 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
6. 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
7. 植木 彰 [監修]: *健脳食 脳の働きを活発にする食事法* 講談社 健康ライブラリー イラスト版 講談社 2002.8.10
8. 植木 彰: 痴呆性疾患. 大内慰義、伊賀立二編集『*疾患と治療薬*』-改訂第5版-、南江堂、東京 pp631-635
9. 植木 彰: 高齢者の痴呆と栄養. *老年医学 update 2002 II 在宅医療と介護.* 118-129, 2002 編集: 日本老年医学会雑誌編集委員会 メジカルビュー社
10. 植木 彰: 痴呆性疾患の危険因子 (環境因子). *クリニカ* 29: 207-210, 2002 トプロコ・出版部

痴呆性疾患の危険因子と予防介入に関する研究

分担研究者 白川修一郎 国立精神・神経センター精神保健研究所 室長

研究要旨：不眠高齢者に、時間生物学的基盤による短時間昼寝、軽運動の介入指導を4週間行うことで、睡眠が改善し精神健康、ADLが改善した。認知機能障害を有するMCIに、睡眠障害の発生頻度が高いこと、高齢者の認知機能を障害する可能性のある睡眠障害に、適切な対応がとられていないことを明らかにした。

A. 研究目的

高齢者の痴呆性疾患の予防介入を、睡眠改善の面から遂行するための実践技術の開発及び確立とその科学的基盤解明を目的とする。

B. 研究方法

平成14年度は、1) 睡眠介入改善によるGHQとADLの改善を検討するため、30名の高齢睡眠障害者に短時間昼寝と夕方の軽運動を4週間介入的に指導し、介入前後で活動量による夜間睡眠改善度、GHQ及びADL改善度を検討した。2) 認知機能と睡眠障害との関連を検討するため、茨城県某町のMCIを含む609名の高齢者を対象に、睡眠健康の実態調査を行った。

(倫理面への配慮)

研究内容を書面と口頭で十分に説明し、自由意志での参加で、書面にて同意の得られた者のみを対象者とした。

C. 研究結果

- 1) 高齢睡眠障害者に対し、週3回、午後1時前後の30分間の短時間昼寝習慣及び午後5時前後の軽運動の介入的生活指導を4週間行うことで、中途覚醒の有意な減少、睡眠効率の有意な増加が認められ、夜間睡眠が改善した。同時に、GHQ(精神健康)総合評価が4.1から1.8に改善し、特に身体症状、不安不眠、活動障害、うつ状態の全ての因子が有意に改善した。ADLは、手段的自立、社会的役割、知的能動性が有意に改善した。同時に精神力動認知検査の結果も、エラー率で有意な改善が認められた。
- 2) 認知機能と睡眠障害との関連を検討した実態調査の結果では、非MCI高齢者の25.8%、42名のMCI高齢者の38.1%に睡眠健康の悪化が認められた。また、閉塞型無呼吸症候群の可能性のある者4名、1~2%のむずむず脚症候群の疑いのある者が認められた。また、認知機能に影響を及ぼす常用的な睡眠薬の服用者は、13.6%であった。

#### D. 考察

睡眠障害は、注意機能、記憶、集中力、課題遂行力や人間関係を楽しむ能力を障害し、睡眠薬の常用は認知機能全般を障害することが報告されている。また、前頭連合野高次脳機能との関連では、自信度や連想記憶の想起能力が低下する。さらに、高齢者で社会に対する協調性が低下し、自己の生活に関する満足度などの意欲が低下することを本研究者らが報告している。平成14年度の分担研究で、短時間昼寝・軽運動の介入的生活指導で、高齢者の睡眠を改善すると、精神健康の身体症状、不安不眠、活動障害、うつ状態が有意に改善され、ADLにおいても手段的自立、社会的役割、知的能動性が明瞭に改善されることが確認できた。また、高齢者の実態調査から、認知機能障害を有するMCIで、認知機能非障害高齢者に比して、睡眠障害の発生頻度が50%近く高いこと、認知機能を障害すると考えられている睡眠薬常用的服用者が、13%を超えていること、典型的な睡眠障害でありWHOの治療ターゲットとなっているむずむず脚症候群患者が1~2%存在し、適切な治療を受けていないことが明らかとなった。認知・行動療法に基づく生活習慣への介入指導により睡眠健康悪化の予防が可能であり、睡眠障害と認知機能の低下との関連が強く示唆されることから、痴呆の予防にも有用であろうと推定される。平成15年度には、睡眠障害を有する高齢者と健常高齢者との認知機能のより詳細な比較、睡眠障害を有する高齢者に介入的に睡眠改善を行うことで、認知機能が改善することを明らかにし、睡眠改善が痴呆予防にとって際だって有効

な技術であることを確立する予定である。

#### E. 結論

短時間睡眠と軽運動による介入技術が、高齢者の睡眠障害を改善することが明確となった。また、高齢者において、睡眠が改善すると、精神健康とADLが顕著に改善することが明らかとなった。さらに、認知機能に障害のあるMCIでは、睡眠障害が非MCIに比べ多発していること、睡眠薬の常用、適切な治療を受けていないむずむず脚症候群患者がかなりの数存在し、認知機能障害の疑いのあることが明らかとなった。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- a. Watanabe M, Hikosaka K, Sakagami M, Shirakawa S: Coding and Monitoring of Motivational Context in the Primate Prefrontal Cortex. *J Neuroscience*, 22(6):2391-2400, 2002.
- b. Komada Y, Yamamoto Y, Shirakawa S, Yamazaki K: Psychological characteristics and physiological sleep initiating process of subjective sleep onset insomnia. *J Sleep Res* 11(Suppl 1):208-209, 2002.
- c. 白川修一郎: 睡眠のメカニズム. *薬局* 53(5): 3-10, 2002.
- d. 白川修一郎, 田中秀樹, 山本由華吏, 駒田陽子, 水野康: 高齢者の睡眠健康増進のための必要事項. *Progress in Medicine* 22(6):1441-1445, 2002.
- e. 白川修一郎, 駒田陽子, 水野康: 時

差の旅行医学 - 生物時計を調節する.  
Mebio 19(9):154-159, 2002.

2. 学会発表

a. Shirakawa S, Nagashima Y, Ohsu H, Tojo S, Suzuki M, Yamamoto Y, Yada Y, Suzuki T: The effects of cedrol on sleep. 16th Congress of the European Sleep Research Society, Reykjavik, 2002. 6-3-7.

b. 田中秀樹, 白川修一郎, 平良一彦, 荒川雅志, 浦崎千佐江, 杉田義郎: 短時間昼寝・夕方の軽運動による生活介入が高齢者の睡眠と心身の健康, 脳機能に与える効果. 日本睡眠学会第 27 回定期学術集会, 仙台, 2002. 7. 4-5.

c. 白川修一郎, 駒田陽子, 玉置應子: 入眠困難群における脳活動負荷の入眠過程に及ぼす影響. 第 32 回臨床神経生理学学会学術大会, 福島, 2002. 11. 13-15.