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１５年度　　総括・分担研究報告書

主任研究者　　朝田　隆

平成１６（２００４）年　３月

I. 総 括 研 究 報 告 書

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）
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

痴呆症予防の基盤は危険因子の特定にあるが、このような危険因子を遺伝子レベルで特定した。すなわち 60 歳未満発症の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 60 歳未満発症の男性例に限ってタウ蛋白遺伝子の多型性が危険因子になることを示した。また日本人の弧発性アルツハイマー病患者では、プリオン蛋白遺伝子におけるコドン 129/219 の多型性は危険因子ではないことを報告した。さらに、海外では注目されている TrkA 単核酸の多型性についても、危険因子ではないことを明らかにした。

痴呆症予防法の前駆状態にある個人を特定しこのような人々に介入することが効果的と思われる。前駆状態を診断するための集団スクリーニング法を開発することを目指した。その標準化に関して、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わかった。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。さらに集団テストの成績などを用いて、前駆状態、痴呆そして正常の判別に寄与する要因を検討したところファイブコグの 5 テストでもとくに記憶課題の成績が重要であることがわかった。

これを用いて、痴呆前駆状態、痴呆ならびにうつなどの診断を行い、それぞれの有病率を算出した。利根町で 65 歳以上の住民を対象に行った悉皆調査から、前駆状態にある者については、MCI で 4%、AACD で 25%、あるいは CDR0.5 で 10% という結果を得た。また不参加者への戸別訪問や介護保険申請書を用いた調査から、痴呆は 10%と推定され、従来のわが国における調査結果に比べて高い値であった。さらにうつ病の有病率は 5%と見積もられた。

前駆状態を放射線医学的な方法、すなわち SPECT を用いた脳機能画像所見によって明らかにするために、萎縮の影響による SPECT 画像上のアーティファクト（部分容積効果）を除外する新たな方法を用いて検討した。その結果、従来早期のアルツハイマー病に特徴的とされた帯状回後部の血流低下に先立って楔前部の血流低下が現れることが示された。また比較的高齢の前駆状態にある個人では前頭葉の前部においても血流が低下する傾向があった。つまり年齢によって前駆期の画像所見には相違があるものと考えられた。

認知機能と血液生化学所見の関係を、とくに脂質に注目した検討した。900 余名の APOE3/3 の人では、年齢によらず、HDL コレステロール値、総コレステロール値、中性

脂肪の値、さらにApoA1、ApoEの値と視空間機能以外の4つの認知機能との間に正の相関がみられた。総コレステロール値でみると正常上限とされる220mg/dl以上で260mg/dlまでの値を示すもので認知機能の成績は最高となった。
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、その有効性を検討した。睡眠については、現時点の睡眠行動を調査してそれをもとに夜間睡眠の改善、短時間の昼寝の習慣作りを行った。前駆状態にある高齢者では、睡眠障害の存在率が50%以上高いこと、代表的な睡眠障害であるむずむず脚症候群患者が1-2%存在しており、適切な治療を受けていないことが明らかにされた。次に短時間の昼寝と運動の組み合わせによる介入的生活指導によって、睡眠状態が改善すると、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した。運動についても現時点での体力や機能のレベルを調査した上で楽しく、在宅で実施可能な有酸素運動を開発する。これを個人的にまた集団で継続することによって知力・体力の向上を図っている。
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、これらの成分を含むサプリメントを服用してもらっている。その知的機能への効果と生化学所見への影響を追跡評価する。
さらに知的刺激として、パソコン操作、料理、旅行、ミニコミ誌作りに注目してこれらを集団で行う場を設けた。これらの活動によってもたらされる効果をファイブコグによって評価したところ注意分割機能への効果が示された。

A. 研究目的

1. 痴呆症予防の基盤は危険因子の特定にある。このような危険因子を遺伝子レベル、ならびにライフスタイルレベルで特定する。
2. 痴呆症予防法を開発するには、とくにその前駆状態にある個人を特定しこのような人々に介入することが効果的と思われる。前駆状態を診断するための集団スクリーニング法を開発する。
3. これを用いて、痴呆前駆状態、痴呆ならびにうつなどの診断を行い、それぞれの有病率を明らかにする。
4. 前駆状態を放射線医学的な方法、すなわちSPECTを用いた脳機能画像所見によって明らかにする。
5. 認知機能と血液生化学所見の関係を、とくに脂質に注目した検討から明らかにする。
6. 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、その有効性を検討する。

B. 研究方法

1. 危険因子

アミロイド関連、ならびにタウ蛋白関連の遺伝子について研究を行う。前者ではアミロイド前駆体蛋白の再取り込みに寄与するFe65ファミリーに注目して、また後者ではタウ遺伝子に注目してそれぞれの遺伝子多型を検討する。

2. 集団スクリーニング方法の開発

今日、前駆状態を示す代表的な概念には、Mild Cognitive Impairment (MCI) と

Ageing-Associated Cognitive Decline (AACD)とがある。いずれにおいても認知機能の中でもとくに、記憶、言語機能、視空間機能、推論、注意が注目されている。この5つの認知領域についての測定尺度からなる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、大分県安心院町、愛媛県伊予三島市、東京都世田谷区などにおいて本テストを、65歳以上の住民約5000名の対象において施行する。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（テンミニ）も併せて施行する。これは集団テストであるファイブコグの妥当性を確認するための1手段として行うものである。またいずれのテストについても約40名の対象において、2ヶ月程度の間隔を置いて2度施行する。これによってテスト・再テスト信頼性を検討する。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.疫学調査

全国の4ヶ所で65歳以上の住民を対象に、原則的に悉皆調査を行う。集団テストと個別面接の結果から、痴呆前駆状態、痴呆ならびにうつなどの診断を行い、それぞれの有病率を明らかにする。

4.SPECTによる前駆状態の診断

集団スクリーニングならびに構造化面接によってMCIまたAACD状態にある個人を特定する。このような前駆状態にある人ならびに健常と判定された個人に対して頭部MRIならびにSPECT撮像を行う。われわれが開発した脳機能画像統計ソフトE-zisを用いて、この撮像結果から前駆状態に特徴的な所見を明らかにする。

5.脂質

高齢者では、血液中のHDLコレステロールなどの脂質の値が認知機能と相関するという海外からの報告がある。そこで全コレステロール、HDLC、ApoAI、ApoEなどの脂質と5つの認知機能との関係を検討する。

6.介入方法

予防法として睡眠、運動、栄養ならびに知的刺激などに注目している。睡眠については、現時点の睡眠行動を調査してそれをもとに夜間睡眠の改善、短時間の昼寝の習慣作りが中心になる。

運動についても現時点での体力や機能のレベルを調査した上で楽しく、在宅で実施可能な有酸素運動を開発する。これを個人的にまた集団で継続することによって知力・体力の向上を図る。

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、これらの成分を含むサプリメントを服用してもらって、その知的機能への効果と生化学所見への影響を追跡評価する。

知的刺激として、パソコン操作、料理、旅行、ミニコミ誌作りに注目してこれらを集団で行う場を設けた。これらの活動によってもたらされる効果をファイブコグを用いて評価する。

C. 研究成果

1.危険因子

60歳未満発症の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60歳未満発症の男性例に限ってタウ蛋白遺伝子の多型性が危険因子になることを示した。

また日本人の弧発性アルツハイマー病患者では、プリオン蛋白遺伝子におけるコド

ン 129/219 の多型性は危険因子ではないことを報告した。また同様に、海外では注目されているTrkA単核酸の多型性についても、危険因子ではないことを明らかにした。

なおライフスタイルの観点からは、日本人においてはアルコール摂取はアルツハイマー病の危険因子でも防御因子でもないことを示した。

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）による測定の結果から、まず両測度のテスト・再テスト信頼性を確認した。なお下位テストによっては、2ヶ月後でも学習効果が残ることも明らかになった。

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わかった。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。さらに集団テストの成績などを用いて、前駆状態、痴呆そして正常の判別に寄与する要因を検討した。その結果、ファイブコグの 5 テストでもとくに記憶課題の成績が重要であることがわかった。その他には視力、手の運動機能なども無視し得ないことが明らかになった。

3.疫学調査

利根町で 65 歳以上の住民を対象に行った悉皆調査から、前駆状態にある者については、MCI で4%、AACD で25%、あるいはCDR0.5 で10% という結果を得た。また不参加者への戸別訪問や介護保険申請書を用いた調査から、痴呆は 10%と推定され、従来のわが国における調査結果に比べて高い値であった。さらにうつ病の有病率は5%と見積もられた。

特記すべきことに、自覚的にうつがある者では認知機能の5領域のどこかで成績不良がみられがちであった。さらに前駆状態の診断に際して、統合失調症や精神遅滞などを慎重に鑑別する必要があった。

4.SPECT 画像

ファイブコグによる5つの認知テストのうちで記憶の成績だけが平均値よりも1SD以上低い個人を対象に頭部 MRI ならびにSPECT 撮像を行い、このような状態に特徴的な血流低下を示す脳部位を探索した。萎縮の影響による SPECT 画像上のアーティファクト（部分容積効果）を除外する新たな方法を用いて検討した。

その結果、従来早期のアルツハイマー病に特徴的とされた帯状回後部の血流低下に先立って楔前部の血流低下が現れることが示された。また比較的高齢の前駆状態にある個人では前頭葉の前部においても血流が低下する傾向があった。つまり年齢によって前駆期の画像所見には相違があるものと考えられた。さらに 1 年後の追跡撮像によって確かに血流低下が進行することを確認している。

5.脂質

従来、85 歳あるいは 95 歳以上の後期高齢者で HDL コレステロール値と認知機能が相関するという報告がなされていた。

われわれは現時点で弧発性アルツハイマー病に関わる遺伝子として最大のものとされるアポリポ蛋白E遺伝子が、野生型で日本人の約 75%が該当するとされる 3/3 であるか否かで 2 分して各種脂質の値と認知機能の関係を検討した。その結果、900 余名の 3/3 の人では、年齢によらず、HDL コレステロール値、総コレステロール値、中性脂肪の値、さらに ApoA1、ApoE の値と視空間機能以外の 4 つの認知機能との間に正の相関がみられた。総コレステロール値でみると正常上限と

される220mｇ/dl以上で260mg/dlまでの値を示すもので認知機能の成績は最高となった。

以上の所見は3/3以外のタイプの人では認められず、むしろ脂質値が高いと認知機能は下がる傾向があった。（図－1）

6.介入

睡眠については、現時点の睡眠行動を調査してそれをもとに夜間睡眠の改善、短時間の昼寝の習慣作りを行った。前駆状態にある高齢者では、睡眠障害の存在率が 50％以上高いこと、代表的な睡眠障害であるむずむず脚症候群患者が 1－2％存在しており、適切な治療を受けていないことが明らかにされた。次に短時間の昼寝と運動の組み合わせによる介入的生活指導によって、睡眠状態が改善すると、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した。

運動についても現時点での体力や機能のレベルを調査した上で楽しく、在宅で実施可能な有酸素運動を開発する。これを個人的にまた集団で継続することによって知力・体力の向上を図る。

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、これらの成分を含むサプリメントを服用してもらって、その知的機能への効果と生化学所見への影響を追跡評価する。

知的刺激として、パソコン操作、料理、旅行、ミニコミ誌作りに注目してこれらを集団で行う場を設けた。これらの活動によってもたらされる効果をファイブコグによって評価したところ注意分割機能への効果が示された。

D.考察

1.危険因子

アルツハイマー病の危険因子としての遺伝子多型については今後とも未知のものを探索し続ける。また既に指摘した Fe65L2 遺伝子多型とタウ遺伝子の多型性については、ライフスタイルに関する情報と突き合わせる予定である。それにより、両遺伝子のタイプに応じた危険因子を明らかにすれば実際的な予防手段を示すことが可能になると思われる。

さらに今後の長期間フォローアップにおいて、調査開始時点に得たライフスタイル関連の情報をもとに関連遺伝子の多型性を踏まえて解析する予定である。それによって、より高い信頼性をもって危険因子を特定できると考える。

2.スクリーニングテスト

集団テスト「ファイブコグ」と個別テスト「テンミニ」のテスト・再テスト信頼性は確かめた。また精神科医による診断（正常、前駆状態、痴呆）を外的指標としたとき、ファイブコグの下位テストの成績がその診断決定に最も大きな寄与をすることが明らかになった。つまり、妥当性の一部と有用性が示されたと思われる。

今後は縦断調査を行って、調査開始時に前駆状態と診断されたものが特異的に痴呆症へと移行したか否かを検討することで両テストの予測妥当性を明らかにする予定である。さらにこれまでのテストの成績からは、得点に地域差がある可能性も示唆されている。今後は複数の地域での結果を併せて、判定基準を作成する予定である。

3.疫学調査

利根町で 65 歳以上の住民を対象に行った悉皆調査から、前駆状態にある者については、

MCI で 4%、AACD で 25%、あるいは CDR0.5 で 10% という結果を得た。痴呆は 10%と推定され、従来のわが国における調査結果に比べて高い値であった。

特記すべきは、既述のように不参加者への戸別訪問や介護保険申請書を用いて追加調査したことである。個別訪問は、地域の開業医にお願いして参加を促してもらって行った。その結果、こうした群では認知機能障害や身体面での機能が劣っていがちだということがわかった。すなわち不参加者のほうが、ハイリスクグループである可能性が高い。この結果は、今後の痴呆予防介入においてとくに留意すべきである。

なおうつ病の有病率は 5%と見積もられた。20%余りの対象で、自覚的にうつがある者では認知機能の 5 領域のどこかで成績不良がみられがちであった。このように客観的にうつはないが、その自覚がある者が今後どのような経過を辿るのかは、痴呆前駆状態としてのうつの存在を考えれば、大いに注目される観点である。

4. SPECT 画像

従来、アルツハイマー病のごく初期には帯状回後部ならびに楔前部において特異的な血流低下がみられるとされた。われわれは萎縮の影響による SPECT 画像上のアーティファクト（部分容積効果）を除外する新たな方法を用いて検討した。この結果、前駆状態でみられる基本的な所見は、帯状回後部というよりはむしろ楔前部に最初期の変化が出現するという結果を得た。

また 75 歳という年齢で対象を 2 分して検討すると、高齢群では最初期の変化は前頭葉の前部にも現れがちであることを指摘した。つまり年齢によって前駆期の機能画像所見は相違する可能性がある。

既に 2 回の撮像が約 50 名の対象において終了している。追跡を継続することで精度の高い機能画像診断を目指す。

5. 脂質

従来、85 歳あるいは 95 歳以上の超高齢者で HDL コレステロール値と認知機能が相関するという報告がなされていた。しかしわれわれは、65 歳以上の対象において日本人の 7 割強とされるアポリポ蛋白 E 遺伝子が 3/3 のタイプのヒトでは、HDL 値のみならず、総コレステロール値、中性脂肪の値、さらに ApoA1、ApoE の値と視空間機能以外の 4 つの認知機能との間に正の相関があることを指摘した。これは 3/3 以外のタイプの人では認められず、むしろ高値は低い認知機能と相関を示した。

これまでの知見によれば、3/3 タイプのアルツハイマー病患者は全アルツハイマー病患者の半数弱と思われる。このような多数の集団において、末梢血中の脂質値と認知機能の間に相関があることを示したのは世界的にもわれわれが初めてだと思われる。なお ApoE4 のアレルをもつ比率が高いアルツハイマー病患者は高脂血症を示しがちだとされてきたが、今回の結果はこの所見にも矛盾しない。

アポリポ蛋白 E 遺伝子とアルツハイマー病との関係が発見されて以来、一連のアポリポ蛋白やコレステロールなどの脂質が本症発生に関わるものと注目されている。コレステロールを低下させるスタチンには予防効果があるのではないかと期待もされている。しかしわれわれのデータからは、3/3 キャリアーでは総コレステロールも HDL コレステロールもむしろ現行の基準値の上限を超える値を示す人で認知機能が最も高いことが示された。

これについては、今後追跡を継続することで、これらの高値がアルツハイマー病を防御する方向で働くのか否かを検討することが極めて重要になる。もしこれが確認されるなら、大多数を占める弧発性・晩発性のアルツハイマー病の予防において具体的対応法が生まれる可能性も出てくる。また虚血性心疾患との兼ね合いを念頭に置きながら脂質の至的な値を探ることも重要になる。

6.介入

少なくとも現時点では、前駆状態にある者に注目して、痴呆症の予防介入を行いその効果を検討した報告を報告者らは知らない。既述のように世田谷区では個別性の高い介入を行っている。それに対して利根町では、規格化された介入をしている。もっとも前駆状態にあるとされる個人はさほど多いものではない。その上に、予防介入への参加者となるとさらに人数は少なくなる。したがって複数の地域で同一の規格化された介入を行わなければ、介入の効果を比較するのは極めて困難になる。現在、初回調査が終了した安心院ならびに伊予三島において可及的速やかに利根町と同一の介入を開始する予定である。

睡眠については、夜間睡眠の改善、短時間の昼寝の習慣作りを行った。短期間の介入による効果については、既述のように介入的生活指導によって、睡眠状態改善が心身機能の自他覚的改善と関連することが示された。今後はこうした変化が、痴呆予防効果にも及ぶのか否かを検討する必要がある。なお以下に述べる運動との併用がとくに有効である可能性が示唆されている。

運動についても自宅で毎日行う「フリフリグッパー」という有酸素運動を開発した。また定期的に地域で集団的に行うレクリエーション的メニューも併用している。さらにこうした地域での運動習慣を根付かせること、ならびに痴呆症の啓蒙を目指して 65 歳未満の住民ボランティアを組織した。自覚的な効果は持久力や気分の面で表れている。

栄養では、EPA、DHA、銀杏葉エキスなどを含むサプリメントを服用してもらってきた。以上の睡眠、運動、栄養による系統的な介入は平成 15 年の春に開始している。これらの効果は 16 年春に知的機能への、またとくに各種の脂質に注目して生化学所見への影響をみることで評価する予定である。

知的刺激の活動によってもたらされる効果をファイブコグによって評価したところ、参加の継続によって注意分割機能が高められることが示されている。この結果は、こうした認知活性化プログラムによって、痴呆への進行が遅くなるあるいは予防できる可能性を示唆している。

E. 結論

痴呆症予防の基礎は、危険因子の特定にある。遺伝子的な背景を踏まえてライフスタイルレベルでの予防法を探求する必要がある。なお栄養面からの介入とも関連するが、痴呆症発症に関わる各種脂質の重要性が示唆された。

また予防介入の基盤は、前駆状態にある個人を高い精度で診断することにある。集団での予防介入を行おうとするとき、そのような診断目的に適っているのは、神経心理学的方法と脳機能画像によるものとの組み合わせにあると考えられる。なお診断に際しては、うつ病や統合失調症などとの鑑別にとくに留意する必要がある。

介入ならびにその効果の評価は、今後全国

の複数の地域で系統的に行う必要がある。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 研究発表

1) Sakasegawa Y, Kishida H, Sakurai M, Asada T, Kinoshita T, Goto Y, Kimura H, Kuroiwa Y, Hachiya NS, Kaneko K. Lack of association between TrkA single nucleotide polymorphisms and sporadic Alzheimer's disease in a Japanese population. Neurosci Lett 2003:353:49-52

2) Hori M, Asada T. Life-style regularity and core body temperature phase in delayed sleep phase syndrome. Sleep Biol Rhythms 2003:1:251-252

3) Tanaka N, Kinoshita T, Asada T, Ohashi Y. Long-linear models for assessing gene-age interaction and their application to case-control studies of the apolipoprotein E (apoE) gene in Alzheimer's disease. J Hum Genet 2003:48:520-524

4) Ota M, Mizukami K, Katano T, Sato S, Takeda T, Asada T. A case of delusional disorder, somatic type with remarkable improvement of clinical symptoms and single photon emission computed tomography findings following modified electroconvulsive therapy. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2003:27:881-884

5) Ohkubo T, Sakasegawa Y, Asada T, Kinoshita T, Goto Y, Kimura H, Mizusawa H, Hachiya NS, Kaneko K. Absence of association between codon 129/219 polymorphisms of the prion protein gene and Alzheimer's disease in Japan. Ann Neurol, 2003:54:553-554

6) Matsuda H, Ohnishi T, Asada T, Zhi-jie Li, Kanetaka H, Imabayashi E, Tanaka F, Nakano S. Correction for partial-volume effects on brain perfusion SPECT in healthy men. J Nucl Med 2003:44:1243-1252

7) Sakamoto S, Matsuda H, Asada T, Ohnishi T, Nakano S, Kanetaka H, Takasaki M. Apolipoprotein E genotype and early Alzheimer's disease: a longitudinal SPECT study. J Neuroimaging 2003 :13,113-123

8) Asada T. Clinical characteristics of Alzheimer's disease. Intern Med. 2003 Mar;42(3):310-1.

9) Nemoto K, Mizukami K, Mizuhiki T, Asada T. Eating disorder with hyperthyroidism. Psychiatry Clin Neurosci. 2003 Jun;57(3):341-2.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. タウ遺伝子中の遺伝子多型を利用したアルツハイマー病の発症リスクの予測法およびこれに用いるための核酸分子

発明者：棚橋浩、木村英雄、田平武、朝田隆；

出願人：国立精神神経センター、医薬品副作用被害救財研究振興調査機構；

日本国特許庁　出願番号

(特願 2003-299939)

出願日：平成 15 年 8 月 25 日

Ⅱ. 分担研究報告書

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　山田　達夫　福岡大学医学部　教授

研究要旨
京都府網野町での予防介入に引き続いて、大分県安心院で疫学調査を行い、Mild cognitive impairment の頻度を調査した。

A. 研究目的

京都府網野町では脳リハビリの有効性を検討し、大分県安心院町では MCI の頻度求め、他の地域での疫学調査結果と比較検討する。

B. 研究方法

脳活性化訓練と有酸素運動を取り入れた脳リハビリをMCI者13名に5ヶ月実施した。ファイブ・コグを用いて公民館毎認知機能検査を実施し、これまでのところ1038名の検査を終了し、現在は二次調査と平行してさらに対象者を増やしている。

（倫理面への配慮）

福岡大学医学部倫理委員会での承認を得ている。

C. 研究結果

13 名の脳活性化訓練は参加者の意欲を向上させ、認知機能テストの成績をも改善させた。

1038 名（全高齢者の約 40％）の対象者のうち記憶障害のみが 4.6％にみられた。この結果は他の地域での MCI 有病率とほぼ一致した数値である。

D. 考察

網野町では地域ものわすれ外来を 6 年前から実践し、その成果の上に痴呆予防活動を展開し、今回少数の成果ではあるが今後の活動に結びつける方向で検討が始まっている。ファイブ。コグを用いた集団疫学調査は有益であり、今回の安心院町でも他の方法による MCI 頻度と同様の結果を得た。

E. 結論

大分県安心院町での MCI 有病率調査ではこれまでのところ 4.6％であると判定された。予防のための脳活性化訓練の有効性を検討中である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

a. Tsuboi Y, Kakimoto K, Nakajima M, Akatsu H, Yamamoto T, Ogawa K, Ohnishi T, Daikuhara Y, Yamada, T. Increased hepatocyte growth factor level in cerebrospinal fluid in Alzheimer's disease. Acta Neurol Scand. 107: 81-86, 2003.

b. 坪井義夫、ZK. Wszolek、水野美邦、保田稔、小林智則、山田達夫. 本邦における FTDP-17 の臨床病理研究は何を教えたか？脳と神経. 55: 107-119, 2003.

c. Okumura T, Yamada T, Park S.C, Ichinose A. No Val34Leu polymorphism of the gene for factor XIIIA submit was detected by ARMS-RACE method in three Asian populations. J Thromb Haemos. 1: 1856-1857, 2003.

d. 杉村美佳、山田達夫、中野正剛、吉田ユリ子、吉田香織. 痴呆の早期発見・早期予防を目的にした安心院プロジェクト. 地域保健. 35: 43-51, 2004.

e. Nakajima M, Yamada T. Results of quinacrine administration to patients with Creutzfeldt-Jacob disease. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders. 17: 158-163, 2004.

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

軽度記憶障害から痴呆への移行に関する縦断的研究

分担研究者　田辺　敬貴　愛媛大学医学部神経精神医学教室　教授

研究要旨

昨年度は、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。今回は、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、記憶障害を呈しながら痴呆の診断基準を満たさなかった一群の5年後の転帰を調査し、このような一群への医学的介入の可能性について検討した。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（参加者1162名）。その結果、明らかな記憶障害は有するものの（MMSEの3点想起が0/3ないし1/3）痴呆の診断基準を満たさない一群（MMSE≧24ないし診察で痴呆なし）108名（9.3%）を、今回の対象とした。この軽度記憶障害群に対して、5年後の2003年に、個別の診察とMMSE、必要な場合はCT等を実施し、転帰を検討した。その結果、13.9%が死亡、12.0%が転出、調査拒否5.6%、アルツハイマー病が7.4%、脳血管性痴呆が8.3%、その他の痴呆が5.6%、軽度記憶障害群が12.0%、健常群が35.2%と診断された。Mild Cognitive Impairment (MCI)から痴呆への年間移行率は約11%ともいわれているが、地域在住高齢者での研究はほとんどない。本研究は、地域の疫学調査で通常用いられるMMSEの結果から軽度記憶障害群を抽出した場合にも、比較的高率に痴呆へ移行する高齢者を捉えられることを示しており、痴呆に対する予防医学的介入の方法論としても重要な示唆を含んでいると考えられる。

愛媛大学医学部神経精神医学教室

田辺敬貴　池田　学　石川智久

A. 研究目的

加齢と痴呆の境界領域を示す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、痴呆へ移行する高齢者を高率に含んでいる点がある。MCIから痴呆への年間移行率は約11%ともいわれているが、地域在住高齢者での研究はほとんどない。その理由の一つは、厳密なMCIの定義を満たす対象を抽出するためには標準化された記憶検査を用いなければならず、このような検査は地域疫学調査においては極めて実施が困難な点がある。そこで今回は、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、MMSEを用いて記憶障害を呈しながら痴呆の診断基準を満たさなかった一群を抽出し、その5年後の転帰を調査し、このような一群への医学的介入の可能性について検討した。

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、明らかな記憶障害は有するものの（MMSEの3点想起が0/3ないし1/3）痴呆の診断基準を満たさない一群（MMSE≧24ないし診察で痴呆なし）108名（9.3%）を、今回の対象とした。この軽度記憶障害群に対して、5年後の2003年に、個別の診察とMMSE、必要な場合はCT等を実施し、転帰を検討した。

C. 研究結果

13.9%が死亡し、12.0%が転出、調査拒否5.6%、アルツハイマー病が7.4%、脳血管性痴呆が8.3%、その他の痴呆が5.6%、軽度記憶障害群が12.0%、健常群が35.2%と診断された。すなわち、痴呆に移行した者は21.3%、軽度記憶障害群に留まった者が12.0%であった。

D. 考察

本研究の結果から、地域の疫学調査で通常痴呆のスクリーニング検査として用いられるMMSEの結果から軽度記憶障害群を抽出した場合にも、比較的高率に痴呆へ移行する高齢者を捉えることが可能であることが明らかになった。厳密なMCIの診断基準を用いた医療的介入は医学的研究上はきわめて重要な課題であるが、行政的な視点からは、コストの面からも時間的な制約からも実施困難である。本研究の結果は、痴呆に対する予防医学的介入の方法論としても重要な示唆を含んでいると考えられる。

E. 結論

地域の疫学調査で通常痴呆のスクリーニング検査として用いられるMMSEの結果から抽出された軽度記憶障害群にも、比較的高率に痴呆へ移行する高齢者が含まれている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

a. Ikeda M, Fukuhara R, Shigenobu K, Hokoishi K, Maki N, Nebu A, Komori K, Tanabe H. Dementia-associated mental and behavioral disturbances in community dwelling elderly: findings from the 1st Nakayama study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 75: 146-148, 2004

b. Nestor PJ, Fryer TD, Ikeda M, Hodges JR. Retrosplenial cortex - BA 29/30 - hypometabolism in mild cognitive impairment (prodromal Alzheimer's disease). The European Journal of Neuroscience 18 : 1-5, 2003

c. 渡辺恭子，西川志保，繁信和恵，塩田一雄，松井　博，池田　学．痴呆症に対す

る音楽療法の効果についての検討. 精神医学　45：49-54, 2003

d. Ikeda M, Shigenobu K, Fukuhara R, Maki N, Hokoishi K, Nebu A, Nomura M, Komori K, Tanabe H. Delusions of Japanese patients with Alzheimer's disease. International Journal of Geriatric Psychiatry 18 : 527-532, 2003

e. Shigenobu K, Ikeda M, Fukuhara R, Komori K, Tanabe H. A Structured open trial of risperidone therapy for delusions of theft in Alzheimer disease. American Journal of Geriatric Psychiatry 11 : 256-257, 2003

f. 繁信和恵, 池田　学. 痴呆性疾患別ケア. 老年精神医学雑誌　14:1101-1108, 2003

g. 二宮由実, 池田　学, 頼田綾子, 小森憲治郎, 田辺敬貴. 老年期における心理社会的要因への対応. 精神科治療学　18：551-556, 2003

h. 木村　格, 池田　学　編集（田辺敬貴, 西村道子, 立花直子　監修）. 高齢者の睡眠　－より良い睡眠のために－. 愛媛大学医学部神経精神医学教室, 2003

2. 学会発表

a. Ikeda M, Tanabe H. Epidemiology of frontotemporal lobar degeneration (FTLD). 4th International Conference on Fronto Temporal Dementias, Lund, Sweden, April 24-26, 2003

b. 池田　学. シンポジウム痴呆の早期診断（臨床）. 地域におけるMCIの疫学－中山町研究を通して－. 第23回日本老年医学会, 名古屋, 6月18-20日, 2003

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　矢冨　直美　東京都老人総合研究所　研究員

研究要旨
本研究では、運動と知的活動を組み合わせた痴呆予防プログラムを実施し、その予防効果を明らかにすることを主な目的としている。本年度は、前年度に引き続きプログラムを継続し、プログラムの１年後の認知機能へ及ぼす影響を評価した。その結果、記憶・注意の課題でコントロール群よりも成績が改善しているという結果が得られた。また、地域の痴呆性高齢者を簡便にスクリーニングするための方法としてＩＡＤＬ等によるスクリーニングの妥当性を検討した。

A. 研究目的

本研究では、運動と知的な活動を組み合わせた痴呆予防プログラムを実施して、認知機能に与える影響を検討する。

B. 研究方法

痴呆予防介入プログラムは、東京都世田谷区で募集した高齢者を対象に、有酸素運動としてのウォーキングと認知的機能を活性化させるために開発した知的活動プログラム（パソコン、旅行、料理、園芸）の週１回、２時間程度の小集団の活動を実施した。平成14年のプログラム開始前に、ベースライン評価として記憶、注意、思考、言語、視空間認知の認知検査を行い、同じ内容の検査をフォローアップ評価として１年後に実施した。分析に用いた対象者は、痴呆予防プログラムに参加した参加群は５１名、男性１３名（２５．５％）、女性３８名（７４．５％）で、ベースライン時で平均年齢は、７１．２歳、教育年数は１２．８年であった。非参加群は、１４４名（男性、５８名、女性８６名）が非参加群となり、その平均年齢は、７１．６歳、教育年数は、１３．０年であった。

（倫理面への配慮）

研究協力を得るにあたって、研究内容について文書および口頭で説明を行い、個人の情報は厳守すること、研究を断っても何ら不利益はないことを伝え、文書で研究同意を意思確認した。

C. 研究結果

結果は、記憶課題において、参加群が非参加群に比べて、成績が改善する傾向が見られた。統計的には、参加群がより改善が大きかったのは、物語記憶における遅延再生課題であった。注意の課題においても、参加群が非参加群に比べて成績が改善する傾向が伺われた。数字ひらがな追跡課題においては、１年後は約１０秒の有意な所要時間の短縮が見られた。他の認知領域の検査では、有意な差は見られなかった。

D. 考察

有酸素運動と知的な活動を組み合わせたプログラムの効果として、記憶や注意機能の改善が見られたことは、認知機能の維持に役立つばかりでなく、それらの機能が、正常老

化から痴呆へ移行していく時期に低下する機能であることを考えると、結果は、痴呆の発症を遅延する可能性も示唆していると思われる。

E. 結論

有酸素運動と知的な活動を組み合わせたプログラムの毎週１回、１年間の実施効果として、記憶や注意機能の改善が見られた。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

a. 矢冨直美. ＭＣＩを対象とした介入研究の実行可能性. Geriatric Medicine 40(3)：345-350　2003

b. 矢冨直美. 豊島スタディから何を学ぶか. Gerontology　15(1)：59-64　2003

c. 矢冨直美. 早期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. 老年精神医学雑誌　14(1)：20-25　2003

d. 杉山美香, 矢冨直美他. 地位高齢者家族の痴呆の告知に対する態度. 日本痴呆ケア学会誌　2(2)：140-149　2003

e. 宇良千秋. 高齢者のＩＡＤＬによる情報源利用の違いについて. 老年精神医学雑誌　14(10)：1772-1279　2003

f. 杉山美香. 地域における痴呆発症遅延活動の実際. 老年精神医学雑誌　15(1)：50-57　2004

H. 知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

睡眠からの介入研究の理論指導と実践に関する研究

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

研究趣旨
高齢者では、睡眠障害が認知機能低下の引き起こし、痴呆性疾患発症の予防に睡眠健康改善が有用である可能性を明らかにした。睡眠健康を改善する生活習慣の科学的基盤を明確化し、睡眠に係わる生活習慣のセルフマネージメント方式による改善で、睡眠健康が短期間で増進する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15年度は、

1) 認知機能と睡眠障害との関連を検討するため、認知機能検査について同意の得られた茨城県某町のMCIを含む高齢者208名を対象に、睡眠健康の認知機能に及ぼす影響を検討した。睡眠健康悪化群は午前11時に、睡眠健康良好群は午後3時に、集団で検査した。認知機能検査得点には、年齢及び教育年数が影響するので、年齢及び教育年数に有意差が認められないよう睡眠健康悪化群、睡眠健康良好群よりランダムにサンプリングし解析対象群とした。
2) 次に、自由意志での参加同意の得られた睡眠健康良好高齢者と睡眠健康悪化高齢者を対象に、認知療法に基づく睡眠に係わる生活習慣のセルフマネージメント方式睡眠改善介入を行い、本技術の効果についての検討を行った。睡眠健康良好高齢者29名、悪化高齢者53名を対象に、7項目の睡眠に係わる生活習慣の有無を、８週間にわたり日々チェックさせ、４週間後、８週間後の睡眠健康と生活習慣の定着率の検査を行った。
3) 睡眠のセルフマネージメント改善技術のうち、基礎的背景が不明瞭な夕方の短時間軽運動による薄明期の覚醒水準上昇効果の実験的研究を行い、そのメカニズムの一部解明を試みた。対象は健常な男子学生5名で、非運動条件、VO2max60％の軽運動40分負荷条件、90分の部分的睡眠遮断後の軽運動負荷条件の3条件で深部体温変化、自律神経活動変化、認知機能変化を検討した。

（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) 睡眠健康の悪化は、高齢者の認知機能を低下させていた。Letter-Position Matching Task, 順位づけ、Word Fluency得点の有意な低下が認められ、attention（特に内発的注意）、記憶想起、弁別など前頭連合野機能に関連した認知機能の低下が顕著であった。

2) 認知療法に基づく睡眠に係わる生活習慣のセルフマネージメント方式による睡眠改善介入を行った結果、睡眠健康良好群は良好な睡眠状態を維持していた。睡眠健康悪化群では、生活習慣7項目中5項目以上を週に3回以上維持できていた睡眠悪化高齢者では、睡眠維持、入眠、目覚めの健康度は、4週間後、8週間後とも有意に改善していた。さらに、介入前には良好群と比べ有意に悪化していた悪夢などのパラソムニアの出現頻度は、8週間後には良好群の水準まで回復していた。

3) 実験条件をほぼ統制した状態で軽運動を負荷したところ、睡眠状態悪化をシミュレートした部分的睡眠遮断後の深部体温が、他の条件と比べ有意に上昇していた。また、心拍間隔変動パワ値で推定した交感神経活動が、部分的睡眠遮断後の運動負荷で最も高かった。運動負荷１時間後の深部体温下降率、副交感神経活動上昇率は、部分的睡眠遮断後の運動負荷で最も高く、それに同期して精神作業能力の低下と眠気の上昇が認められた。

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15年度の分担研究で、睡眠健康が悪化している高齢者で、前頭連合野機能に関連した認知機能の低下低下していることが、本邦で始めて確認できた。このことは、睡眠健康の改善が高齢者の認知機能の改善に直結し、痴呆性疾患発症の予防につながる可能性の高いことを示している。また、サーカディアンリズムの規則性の確保に有効な朝の高照度光浴と起床時刻の規則性、代謝リズムの規則性の確保に関連する朝食と夕食の規則性、日中の覚醒状態確保に有効な午後１時前後の短時間昼寝、薄明期の覚醒状態確保に有効な夕方の短時間軽運動、夜間睡眠の質に関連するメラトニン分泌量を左右する午後の高照度光浴、これらの睡眠健康に係わる生活習慣を認知療法に基づくセルフマネージメント方式睡眠改善介入で定着させ、睡眠健康悪化高齢者の睡眠を、４～８週間で改善できることも本年度の研究より明らかとなった。このことは、専門的知識を持つ多大の人的労働力を投入することなく、健康施策としていづれの現場においても睡眠改善技術を導入可能であることを示したものである。平成9年の一人当たりの老人医療費113万円が平成に14年には73万円と3割以上も軽減した沖縄県佐敷町健康課の報告にあるように、睡眠健康改善を主軸とした健康施策が痴呆性疾患発症予防なみならず、高齢者の健康全般の向上に直結する可能性は高い。さらに、夕方の短時間軽運動が、深部体温上昇を引きおこし、それが覚醒水準を一過性に上昇させ、高齢者で