

厚生労働科学研究研究費補助金

効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

栄養学的介入による痴呆の予防・治療システム

(H13-痴呆・骨折-004)

平成15年度 総括・分担研究報告書

1 / 2 冊

主任研究者 植木 彰

平成16(2004)年 4月

H15 年度目次

総括・分担研究報告書 1/2 冊

I. H15 年度総括研究

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. H15 年度分担研究報告

1. 栄養学的介入による痴呆の予防・治療システム	6
植木 彰 大塚 美恵子	
2. 栄養学的介入による痴呆の予防・治療システム	12
—鳥取県大山町報告—	
中島 健二	
3. 栄養学的介入による痴呆の予防・治療システム	16
—秋田県 3 地方報告—	
苗村 育郎	
4. 栄養学的介入による痴呆の予防・治療システム	25
—大和町報告—	
宮永 和夫	
5. 「痴呆の予防・治療システムの構築」に関する研究	30
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	38
池田 和彦	

総括・分担研究報告書 2/2 冊

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

IV. 研究成果の刊行物・別刷

厚生科学研究費補助金(21世紀型医療開拓推進研究事業)

平成15年度総括研究報告書

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

【目的】食事栄養が高齢者の認知機能や痴呆の発症に関連するか、食事栄養が痴呆の病態生理にどのように関連するか、食事栄養は痴呆患者の認知機能維持や痴呆改善に役立つかを検証するために鳥取県、秋田県、新潟県、埼玉県の4地域で行った3年目の研究結果を報告する。

【結果】1)一般住民の血清レベルでは抗酸化ビタミン特にビタミンCが高いほど、また総ホモシステイン濃度が低いほど認知機能が低かった。

2)一般住民の認知機能と食品との関係では男性では、MMSE 低値群は、動物性たんぱく質/植物性たんぱく質比が低く、多価不飽和脂肪酸(PUFA)のn-6/n-3比が高い傾向を認め、女性ではMMSE 低値群でナトリウム摂取量が多い傾向を認めた。

3)赤血球膜の脂肪酸分析との関連では、MRI上にて側脳室拡大が認められる群ではn-3 PUFAのEPAやDHAが低く、n-6 PUFAのAAが高かった。従って側脳室拡大が認められる群ではn-6/n-3比は有意に高かった。MMSEの経年変化との関連でも、MMSEが1年間で低下した群は低下しない群に比して赤血球膜のn-6/n-3比は有意に高かった。さらには実験動物の結果ではあるが、n-3 PUFAを12ヶ月間食事として老人斑発現トランスジェニックマウスに与えるとびまん性老人斑の形成が抑制された。

4)75gブドウ糖負荷試験を行うとアルツハイマー病患者の約75%に高インスリン血症ないしはインスリン抵抗性を認めた。糖・脂質、総カロリーの摂取過剰との関連が示唆され、ADと動脈硬化性疾患との類似性が示された。

5)すでに痴呆を発症した患者に対して、野菜・果物(抗酸化物、ビタミンB群)の摂取、魚(n-3 PUFA)の摂取、糖・脂質・総カロリーの制限を基本とした栄養学的介入を行ったところ、1年半まで追跡した症例のうち約50%の認知機能が改善ないしは現状を維持したが、残りの約50%の例では栄養学的介入だけでは認知機能の低下を抑制できなかった。

【考察と今後の課題】以上の結果は魚と野菜の摂取がADを予防するという本研究班の先行研究や海外の報告とよく一致していた。すなわちADの発症には栄養因子が関係することはかなりの程度確実なのではないかと考えられる。結果に地域差が認められたが、栄養調査の時期、季節と食品の関係、地域特産品との関係など様々な要素が考えられる。地域差を明らかにするためには各地域の調査対象者をさらに多くする必要がある。また、血清の抗酸化ビタミンの高値、総ホモシステインの低値、赤血球膜の脂肪酸n-6/n-3比の低値がアルツハイマー病を予防するかどうかを明らかにするためにも一般地域住民において長期にわたる観察が必要である。

摂取食品との関連では性差を認めたが、この差が男性ではVDの比率が高く、女性ではADの比率が高

いことに関連するのか、あるいは単にサンプル数の違いによるものかはわからない。今回の調査結果で示されるとおり、横断的調査による認知機能の良し悪しと食品との関係は血清ビタミン値やホモシステイン値ほど明確ではない。ある特定の食品と疾患との関連を見るためには縦断的研究が必要であり、やはり今後の長期にわたる観察結果を待たなければならない。

一方、痴呆をすでに発症している患者に対する栄養学的介入が痴呆の進行を抑制ないしは痴呆を改善させるかどうかは極めて興味深い。研究開始当初は適正な栄養学的介入の方法をいかに設定すべきかは暗中模索の状態であったが、AD 患者には高率にインスリン抵抗性ないしは糖代謝異常が認められること、また、AD と動脈硬化性疾患は類似した面を多く持っており、栄養学的介入の仕方に関しても冠動脈疾患や糖尿病、高脂血症の予防、治療の方法に順ずる道が開けると考えられる。また、総摂取カロリー摂取量や欠乏食品・過剰食品が症例ごとに異なることをもとに、個別に栄養指導を行うことによって一部の症例ではあるが栄養学を治療にも応用できる基礎的知見が得られた。しかし、アルツハイマー病患者の病態は一様ではなく、生活習慣の影響が極めて強いと考えられる群と、生活習慣の影響がほとんどないと考えられる群があり、特に後者に対する対策は今後の課題である。また、生活習慣が関連する群にしても、栄養学的介入だけでは不十分で、定期的な運動との組み合わせも必要と考える。

本研究助成を通じて日本でも認知機能と栄養との関連を扱う学問の研究体制を整えることができた。今後さらに研究を継続し、成果を高齢化社会に還元したい。

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

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

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

A.目的

本研究は平成 13 年より、鳥取県西伯郡大山町、秋田県全域、新潟県南魚沼郡大和町、埼玉県さいたま市の 4 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、血液・尿検査を行い、認知機能と食事栄養との関連、認知機能と血液生物学的マーカー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 (MCI)患者の栄養学的諸問題を明らかにし、これらに対していかなる栄養学的介入が最も適切か、あるいは栄養学的介入は認知機能の維持ないしは改善に有効かについて明らかにすることを

目的としている。

さらに本研究班では臨床で得られた結果をもとに動物実験も行い、脳の病理過程と栄養との関連を明らかにすることを目的としている。

B.方法

研究区分は

- 1) 断面研究 (Cross-sectional Study)、
- 2) 追跡コホート研究 (Prospective Cohort Study)、
- 3) 栄養学的介入試験 (Nutritional Intervention Study)からなっている。

鳥取県西伯郡大山町(中島)、秋田県全域(苗村)、新潟県南魚沼郡大和町(宮永)は研究区分1、2を中心に行い、埼玉県さいたま市(植木、大塚)、秋田県全域(苗村)は研究3を行った。

佐々木は新たな栄養調査票の作成、栄養解析システムの構築を行った。さらに研究1~3とは別に、痴呆の病態生理と栄養学的諸問題との関係を明らかにする目的で、脳萎縮の程度と赤血球脂肪酸組成との関連(苗村)、痴呆と高インスリン血症との関連(植木)について班員独自の研究も行った。

さらに、ADに関連する栄養素のうち特に魚油に限定してADの病的過程に対する作用を検討した(池田)。具体的にはアミロイドβ蛋白産生トランスジェニックマウスに対して食餌中の不飽和多価脂肪酸n-6/n-3比を様々に変化させて飼育した場合の老人斑出現に対する影響を検討した。

栄養調査の方法、認知機能、うつ度日常生活動作の評価方法ならびに血液検査項目は昨年度までと同様であったが、今年度は生体内の酸化状態を推定する目的で活性酸素によるDNA損傷の指標と考えられている尿中8-OHdGの測定を追加した。

栄養学的介入方法は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、埼玉では偏食の是正、小食の場合の食事摂取量の増加、高カロリーおよび糖分過剰摂取の是正など動脈硬化性疾患の予防として一般的に認められている食事を推奨し、週6回の魚の摂取、緑黄色野菜を1日2回、果物を1回、野菜ジュースを毎日400mlを基本とした。簡易な食事チェック票を作成し、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。また栄養指導の前後での75g糖負荷試験をも比較した。秋田では高脂血症、肥満、糖尿病に対する対策に力を入れた。動物性に偏った高脂肪、高カロリーを是正し、穀類と野菜、海藻、青身の魚、豆類などを重視して摂取すること、運動や睡眠を十分に取ることを基本とした。

C. 結果

1. 認知機能と血清ビタミン値との関連

60歳以上の地域住民631名を対象とした鳥取の結果ではMMESの高い群は低い群に比して血清HDLコレステロール、ビタミンCが有意に高く、総ホモシステインが有意に低かった。またビタミンE、ビタミンB6、ビタミンB12、葉酸が高いほど認知機能が高い傾向にあった。地域住民331名を対象とした新潟の調査では、日常生活、家族構成など食生活に影響を与える種々の因子の中でMMSEの低値に最も強く関連したのは食事の不規則性であった。また同地域での血液検査でもやはり血清ビタミンC値とMMSEは逆相関した。しかし、予想に反して同地域の結果では生体内の酸化状態を反映する尿中8-ヒドロキシグアノシン(8-OHdG)の生成速度はMMSEと正の相関を示した。以上よりこれまでの諸外国の報告と同様に抗酸化ビタミンは認知機能の維持に有用に働き、血清総ホモシステイン濃度は悪化させる方向に働くと推定される。

2. 認知機能と摂取食品との関連

総計532人(男性147人、女性385人)において摂取食品群・栄養素とMMSEとの相関を検討した。年齢を調整した上で男女別に群間差を検討した結果、男性では、MMSE得点の下位群(25点以下)または低下群(23点以下)は動物性たんぱく質/植物性たんぱく質比が低く、多価不飽和脂肪酸(PUFA)のn-6/n-3比が高い傾向($P<0.05$)を認めた。女性では、MMSEの下位群または低下群はナトリウム摂取量が多い傾向($P<0.05$)を認め、栄養学的解析にあつては性差を考慮に入れなければならないことを示している。n-3 PUFAの主な供給源は魚油であり、少なくとも男性で認められた結果は、国内外の報告と類似している。本研究班の本来の目的は、いかなる食事傾向が将来の痴呆発症に関連するかを検証することであるため、縦断的調査を待たなければならないが、追

跡期間がまだ最長1年半であり最終的結論は得られていない。

3.アルツハイマー病の病態と関連する新たな栄養指標の検討

本研究班の研究を通じてADの病態と栄養との関連を示すいくつかの重要な知見が得られた。秋田の結果では、痴呆患者は高血圧、高脂血症、アルコール歴を有する率が高く、最近諸外国から指摘されている血管因子あるいは生活習慣要因とADの関連が示された。また、赤血球膜のn-3 PUFA(特にエイコサペンタエン酸:EPA)の比率が対称に比して痴呆患者で有意に低下し、n-6/n-3比が有意に高かった。さらに、興味深いことにMRI画像で認められる側脳室の拡大と大脳深部の白質障害はEPAの減少およびn-6/n-3比の増加と有意に相関した。これまでは脂質の中でもコレステロールとADとの関連が注目されてきたが、脂肪酸の役割も大きいことが示唆され今後さらに検討を要する分野と考えられる。

埼玉での検討では、AD患者では糖分摂取過剰、75gブドウ糖負荷試験を行うとアルツハイマー病患者の約75%に高インスリン血症ないしはインスリン抵抗性を認め、糖・脂質、総カロリーの摂取過剰との関連が示された。これらの事実はADと動脈硬化性疾患との類似性を示すものである。

4.栄養学的介入による認知機能の改善効果

発症した認知機能障害に対する栄養学的介入は埼玉、秋田が中心になって行った。埼玉では栄養学的介入では偏食の是正、高カロリーの是正、糖分過剰摂取の是正、週6回の魚の摂取、緑黄色野菜を1日2回、果物を1回、野菜ジュースを毎日400mlを基本とした。秋田では、高脂血症、肥満、糖尿病に対する対策に力を入れた。動物性に偏った高脂肪、高カロリーを是正し、穀類と野菜、海藻、青身の魚、豆類などを重視して摂取すること、運動や睡眠を十分に取ることを基本とした。栄養指導により赤血球膜のn-3 PUFAの比率は容易に上昇し、n-6/n-3比が

低下することが埼玉、秋田の結果より明らかになった。また、血清ビタミンCとビタミンE濃度は有意に上昇したが、ホモシステイン値は予想に反して上昇した。栄養学的介入は血清値を明確に変化させたが、認知機能に対する効果は複雑であった。秋田ではAD型老年痴呆や軽度認知機能障害(MCI)に対して栄養指導は1年半に及ぶ期間で現状を維持させたが、狭義のADに対しては無効だった。これに対して埼玉の結果では、インスリン抵抗性や極端な偏食を有する群に対しては栄養指導が有効な例が多かったが、食行動に元来あまり異常の無い群に対しては栄養指導は無効な例が多かった。また、埼玉の場合にはMCIに対する栄養指導は無効だった。

5.痴呆の脳病理改善に関する実験栄養学的研究

老人斑発現トランスジェニックマウス

(APPSWE2576)をn-3 PUFA(EPA)、n-6 PUFA(リノール酸)、n-9 PUFA(オレイン酸)を添加した飼料で飼育し、給餌開始後3ヶ月、7ヶ月および12ヶ月の時点で脳を採取し、脳病理学的検索をおこなった。飼料中のPUFA組成によって脳、肝臓の脂肪酸組成は有意に変動した。7ヶ月の時点では老人斑はn-9群(対照)とn-3群で大量に出現し、n-6群では、散在性に少数みとめるのみであった。12ヶ月の時点では老人斑の数は、いずれの群でも7ヶ月投与マウスより増加していた。n-3群(EPA投与)では、大型の老人斑が顕著にみられたが、びまん性老人斑の数は少なかった。n-6群(リノール酸投与)では、老人斑を多数みとめたが、びまん性老人斑は少なかった。n-9群(オレイン酸投与、対照)では、n-3群あるいはn-6群にくらべて、より多数の老人斑がみられた。また、12ヶ月のマウス脳では、加齢にともなって脳に出現するPAS陽性顆粒(PPG)はn-9群とn-6群の海馬で著しい数が出現していたが、n-3群の海馬においては少量を認めるにすぎなかった。まだ少数例の検討ではあるがn-3 PUFAが海馬のアルツハイマー病の病理学的変化を抑制する可能性が示唆された。

D. 考 察

結果に地域差が認められたが、栄養調査の時期、季節と食品の関係、地域特産品との関係など様々な要素が考えられる。地域差を明らかにするためには各地域の調査対象者をさらに多くする必要がある。また、血清の抗酸化ビタミンの高値、総ホモシステインの低値、赤血球膜の脂肪酸 n-6/n-3 比の低値がアルツハイマー病を予防するかどうかを明らかにするためにも一般地域住民において長期にわたる観察が必要である。

摂取食品との関連では性差を認めたが、この差が男性では VD の比率が高く、女性では AD の比率が高いことに関連するのか、あるいは単にサンプル数の違いによるものかはわからない。今回の調査結果で示されるとおり、横断的調査による認知機能の良し悪しと食品との関係は血清ビタミン値やホモシステイン値ほど明確ではない。ある特定の食品と疾患との関連を見るためには縦断的研究が必要であり、やはり今後の長期にわたる観察結果を待たなければならない。

一方、痴呆をすでに発症している患者に対する栄養学的介入が痴呆の進行を抑制ないしは痴呆を改善させるかどうかは極めて興味深い。研究開始当初は適正な栄養学的介入の方法をいかに設定すべきかは暗中模索の状態であったが、AD 患者には高率にインスリン抵抗性ないしは糖代謝異常が認められること、総摂取カロリーが異なること、欠乏食品・過剰食品が症例ごとに異なることなどが次第に抽出され、個別に栄養指導を行うことによって一部の症例ではあるが栄養学を治療にも応用できる基礎的知見が得られた。しかし、アルツハイマー病患者の病態は一様ではなく、生活習慣の影響が極めて強いと考えられる群と、生活習慣の影響がほとんどないと考えられる群があり、特に後者に対する対策は今後の課題である。また、生活習慣が関連する群にしても、栄養学

的介入だけでは不十分で、定期的な運動との組み合わせも必要と考える。

以上より、栄養学的介入は痴呆の予防、治療に有効であり、さらに方法論の改善による長期の観察が必要と考える。

1) 今回われわれが行った認知機能と栄養調査、血清、赤血球膜脂肪酸組成との関連性に関する研究はこれまで日本人ではまったく得られていないものであり、きわめて貴重なものである。今後はこの成果を基礎データとして、長期間にわたる縦断的研究を行い、欧米に比肩する研究システムを確立するとともに、将来 AD の発症につながる要素を最終的に決定することに活用される。

2) 上記の結果が得られれば、根拠のある栄養指針として地域において高齢者の生活指導に提供できる。また、老人施設における栄養学的管理にも応用可能となり、高齢者が長期間元気に生活可能となる。

3) 栄養学を通じて AD の本質的な代謝異常を明らかにできる可能性が開かれてきており、将来は栄養、運動、薬物を組み合わせたより本質的な予防、治療策が開かれることが期待される。

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)

H15 年度分担研究報告書

栄養学的介入による痴呆の予防・治療システム

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

分担研究者 大塚美恵子 自治医科大学附属大宮医療センター 神経内科講師

研究要旨 【目的】アルツハイマー病(AD)39人、軽度認知機能障害(MCI)15人、脳血管性痴呆(VD)8人に対し栄養学的介入を行い認知機能、うつに対する影響を栄養調査後1年半後まで追跡評価した。また、糖尿病、インスリン抵抗性の有無を見る目的で75g糖負荷試験(GTT)を合わせ行った。【方法】栄養学的介入の基本方針としては偏食・小食・過食などの食行動の是正、菓子類など糖分過剰摂取の是正、週6回の魚の摂取、毎日最低でも1回、緑黄色野菜を2回、ビタミンCを多く含む果物を1回食べるよう指導した。また、全例に野菜ジュースを毎日400ml飲むように指導した。この方法によって、ビタミンB群や抗酸化物の必要摂取量が保たれ、多価不飽和多脂肪酸(PUFA)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。また、糖尿病、インスリン抵抗性のある例に対しては糖、脂質、総カロリーの摂取制限をも加えた。【結果】栄養指導によりAD群では1年半後まで追跡した17例中8例(47%)は、栄養指導前に比してMMSEの得点が改善ないしは不変であった。MCI群では7例中2例(29%)が改善ないし不変だった。VD群では5例中2例(40%)が改善した。GDSによるうつの評価では、AD群では1年半後の時点で12例中12例(100%)が改善ないし不変であった。MCI群では7例中6例(85.7%)が改善ないし不変だった。VD群では5例(62.5%)が改善ないし不変だった。一方、75g GTTではAD患者の約75%にインスリン抵抗性(空腹時のインスリン高値ないしは糖負荷開始から3時間までの総インスリン分泌量の高値)が認められた。インスリン抵抗性に対する栄養指導がよく守られた例では1年後の認知機能が改善し、75g GTTでの総インスリン分泌量も減る傾向にあった。【考察】MMSEは自然経過では1年に約4点減少するといわれているが、栄養学的介入だけでも約半数の患者のMMSEを現状維持ないしは改善させるという今回の結果は特筆すべきものである。また、AD患者にインスリン抵抗性が高頻度に認められる点はADの背景には糖尿病を介して動脈硬化性疾患と類似した病的過程があることを示している。今後はインスリン抵抗性に対する栄養指導も加味してゆくことがADの治療に結びつくことと期待される。ADの栄養学的問題点は多彩であり、個別症例に応じた栄養学的介入が重要と考える。

研究協力者

佐藤 敏子:自治医科大学附属大宮医療センター
栄養部室長・管理栄養士

是正し、野菜・果物と魚の摂取を推奨した場合に認知機能、うつ、日常生活動作がどこまで改善するかを検討した。また、痴呆患者に高インスリン血症を示す例が多いことから本年度はより簡便なガイドラインを設定し、認知機能の変化を検討した。

A.研究目的

昨年に引き続き、痴呆患者において、食行動異常を

B. 方法

対象:62人(M 24、F 38)、内訳はAD 39人(M 14、F 25)、軽度認知機能障害(MCI) 15人(M 6、F 9)、脳血管性痴呆(VD) 8人(M 4、F 4)。栄養学的介入方法の基本方針としては偏食・小食・過食などの食行動の是正、菓子類など糖分過剰摂取の是正をまず行い、同時に食事メニューとして魚を毎日最低でも1回、緑黄色野菜を2回、ビタミンCを多く含む果物一回食べるよう指導した。また、独居など食事の用意がうまくできない場合など野菜を十分摂取できない場合が多いことを考慮し、全例に対して野菜ジュースを毎日400ml飲むように指導した。この方法によって、ビタミンB群や抗酸化物の必要摂取量が保たれ、PUFA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。

さらに、痴呆患者をインスリン抵抗性有無と栄養状態の良・不良(アルブミン値3.9g/dl以上を良、3.9g/dl未満を不良)の2項目で分類し、栄養状態に応じた指導を行い、認知機能の変化を検討した。インスリン抵抗性はHOMA指数($HOMA-IR=IRI(\mu U/ml) \times FBS(mg/dl)$)①正常 ≤ 1.6 、② $1.6 <$ 境界域 < 2.5 、③ $2.5 \leq$ 異常で分類した。栄養指導時の食事評価基準として、魚摂取が週5回以上を1点、緑黄色野菜摂取を1点、過不足無いエネルギー摂取を1点、菓子過剰なしを1点と半定量し、合計点が高いほど指導遵守例であり4点をA、3点をB、2点をC、1点をD、0点をEと評価した。認知機能の評価にはMMSE(Mini-mental State Examination)、うつ度の評価にはGDS(Geriatric Depression Scale)、日常生活動作の評価にはDAD(Disability Assessment for Dementia)を用いた。認知機能評価は栄養指導前、指導後3ヶ月後、6ヶ月後、1年後、それ以降は半年ごとに外来受診時に評価した。また血清ビタミンと赤血球膜脂肪酸組成を治療前後で測定した。

C. 研究結果

1 栄養学的介入

栄養指導を行った総数は62例で、うちMMSEで23点以下のAD群39例(73.4 ± 8.3 歳)、24-27点のMCI群が15例(66.8 ± 10.3 歳)、VD群8例(71.5 ± 9.8 歳)であった。栄養指導は初回と1年後に、認知機能評価は栄養指導前、指導後3ヶ月後、6ヶ月後、1年後、それ以降は半年ごとに評価した。

栄養指導によりAD群では1年半後まで追跡した17例中8例(47%)は栄養指導前のMMSE得点と比較し、ほぼ3ヶ月目で改善し、改善したまま維持している。17例全体の平均は -2.5 ± 6.8 とやや悪化した。また、17例中1例(5.8%)がADからMCIの領域へ、17例中1例(5.8%)が正常域へ改善した。MCI群では7例中5例(71%)は悪化したものの、2例は改善したまま維持した。7例全体のMMSE得点の平均は 23.0 ± 5.1 で、得点差の平均は -2.1 ± 5.0 とやや悪化した。またMCIから正常域へ改善したのは7例中1例(14.3%)のみで、7例中4例(57%)はADの領域へ進行した。VD群では5例中2例(40%)が改善し、5例全体の平均では 0.2 ± 3.6 点改善した。認知機能については3群中VDが最も良好な改善を示した(図1)。GDSによるうつの評価では、AD群では1年半後の時点で12例中6例(50%)が改善し、6例(50%)で効果が持続した。MCI群では7例中2例(28.6%)が改善、4例(57.1%)で効果が持続した。VD群では1例(12.5%)が改善、4例(50%)で効果が持続した(図2)。DADによる日常生活動作の評価では、AD群では1年半後で14例中3例(21.4%)で改善し4例(28.5%)で悪化せず治療前の状態を保つことができた。平均得点では 20.7 ± 11.8 で、 4.6 ± 7.7 悪化した。MCI群では7例中1例(14.3%)で改善、2例(28.6%)では不変だった。VD群では4例中3例(75%)で改善がみられた(図3)。

赤血球膜脂肪酸組成は栄養介入後はn-3系PUFAが増し、n-3/n-6比も低下した。血清ビタミン

B6、B12、葉酸値はすべてが増加しているわけではなくむしろ1年後にはADとMCIでは葉酸は低下していた。またVDでは血清ビタミンB6、B12、葉酸値すべて低下し、ホモシステインはAD、MCI、VDで上昇した。

図1 認知機能の変化

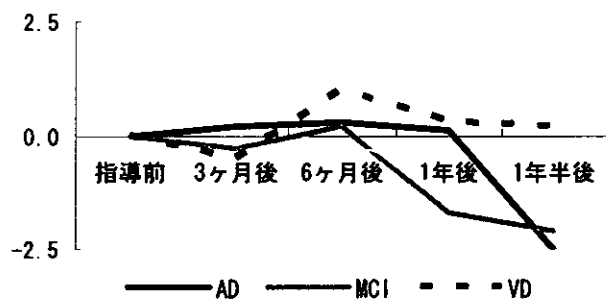


図2 うつ度の変化

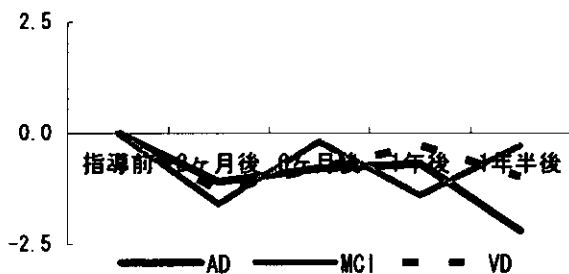
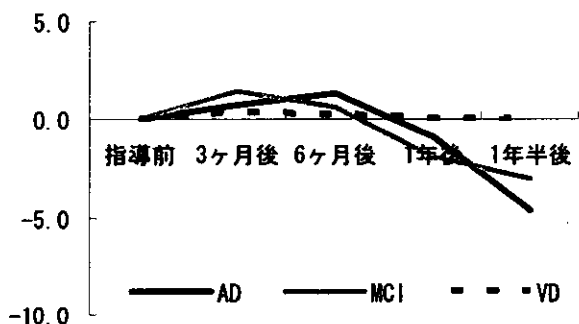


図3 DADの変化



2 ADと高インスリン血症

AD患者では糖分摂取過剰を認め、高インスリン血症を示す例が多いことを昨年度見出した。つまり、75g GTTではAD、MCI、脳血管性痴呆、正常対照間で血糖曲線はまったく差がなかったが、インスリン分泌を見ると、AD、MCI、脳血管性痴呆の3群とも対照に比して有意に総インスリン量が高かった(図4)。

図4 各疾患群での75gGTTにおける総インスリン量

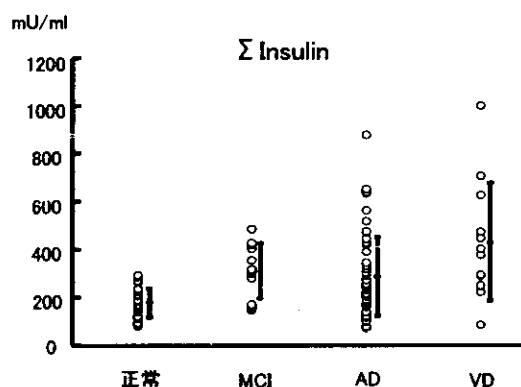


表1に示すように痴呆患者ではインスリン抵抗性を示す例が49例中37例(75.5%)と多く、栄養状態の良い群の方が不良群よりインスリン抵抗性を示す例が多かった(79.5% vs. 40%)。栄養摂取に関しては栄養状態の良い群が不良群に比較してエネルギー、蛋白質、緑黄色野菜、および魚の摂取が多く、またPUFAのn-6/n-3比も低かった。

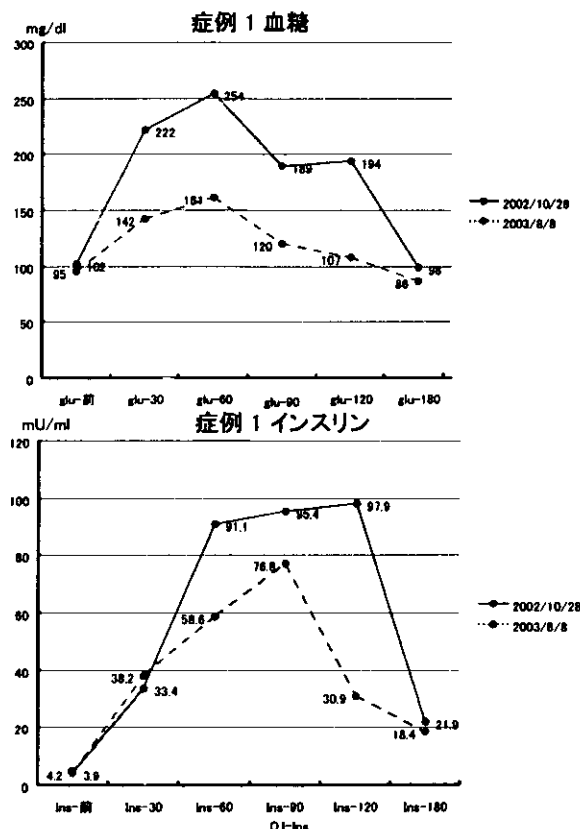
表1 インスリン抵抗性と摂取栄養素

栄養状態		摂取量/day			
		良 Ab ≥ 3.9g/dl		不良 Ab < 3.9	
インスリン抵抗性		あり n=35	なし n=9	あり n=2	なし n=3
エネルギー	(Kcal)	1848.2±525.8	1978.8±930.9	1568.7±335.9	1714.7±120.4
蛋白質	(g)	76.8±31.7	80.6±31.3	58.6±14.8	55.5±0.1
脂質	(g)	51.7±21.5	54.0±28.9	47.2±26.2	52.0±6.7
緑黄色野菜	(g)	132.9±112.8	112.7±85.5	71.6±30.6	79.4±11.5
魚	(g)	116.6±75.3	127.0±66.8	50.0±14.3	56.1±7.4
n-3	(g)	3.2±1.9	3.4±1.5	1.9±0.5	2.7±0.9
n-6	(g)	10.8±5.1	10.8±6.4	9.6±5.7	11.4±2.6
n6/n3		3.7±1.1	3.2±1.1	4.9±1.7	4.4±0.5

具体例を以下に示す。

症例 1、71 才、女性。食行動の問題点はエネルギーおよび蛋白質不足だった。栄養調査では指導前はエネルギーが 916 kcal、蛋白質 39 g、青魚 2.7 g で評価は C、MMSE は 17 点だったが、指導後はエネルギー 1169 kcal、蛋白質 46 g、青魚 28.6 g、と青魚の摂取が増えたため蛋白質、エネルギーが増加し、評価は B と改善した。MMSE は 22 点と認知機能も著明に改善した。また、驚くべきことに、指導後の 75gGTT で総血糖値は 1059 mg/dl から 711 mg/dl へ、総インスリン値は 343.9 mU/ml から 227.1 mU/ml と低下した。なお本例の栄養介入前の総インスリン値は正常範囲であった。

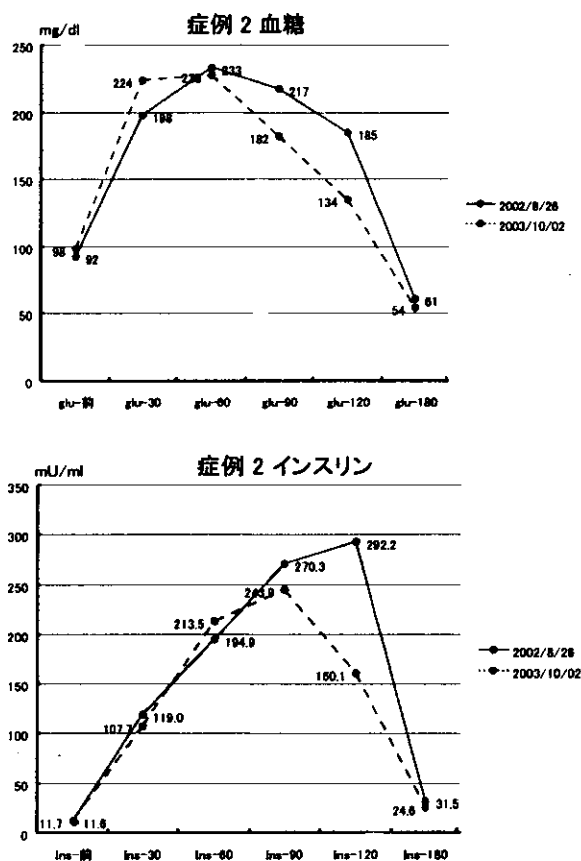
図 5 症例 1 の 75gGTT 血糖値とインスリン値の変化



症例 2、71 才、女性。食行動の問題点は菓子パン、アイスなどの間食の過剰摂取だった。また家族(夫)の支援が不十分だった。栄養調査では指導前はエネルギーが 2517 kcal、蛋白質 66.3 g、菓子 107 g で

評価は D、MMSE は 24 点だった。指導後はエネルギー 2994 kcal、蛋白質 89 g と蛋白質、エネルギーが増加し、評価は C とやや改善したが、むしろ菓子は 184 g と増えた。指導後の 75gGTT で総血糖値は 986 mg/dl から 918 mg/dl とやや低下し、総インスリン値は前値が 919.6 mU/ml とかなり高く指導後は 761.4 mU/ml と著明に低下したが、MMSE は 22 点と認知機能は低下した。

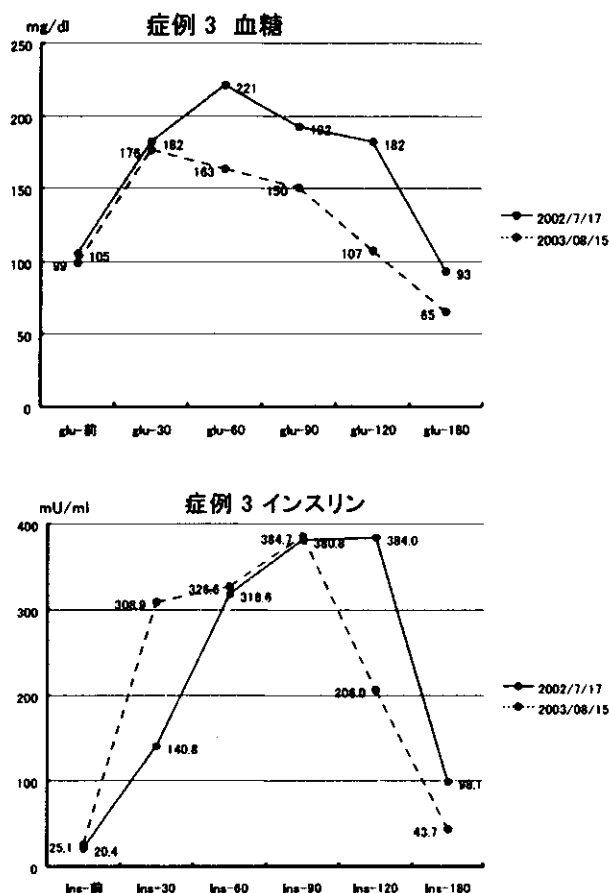
図 6 症例 2 の 75gGTT 血糖値とインスリン値の変化



症例 3、81 才、女性。食行動の問題点は魚の摂取不足と間食の過剰だった。また食事観察者が同居者でないため食行動が正確に把握できなかった。栄養調査では指導前はエネルギーが 1684 kcal、蛋白質 69.0 g、青魚 11 g、菓子 40 g で評価は D、MMSE は 17 点だった。指導後はエネルギー 1639 kcal、蛋白質 64.0 g、青魚 57 g、菓子 54 g と蛋白質、エネルギーは減少したが、青魚と菓子は増え評価は B と改善し

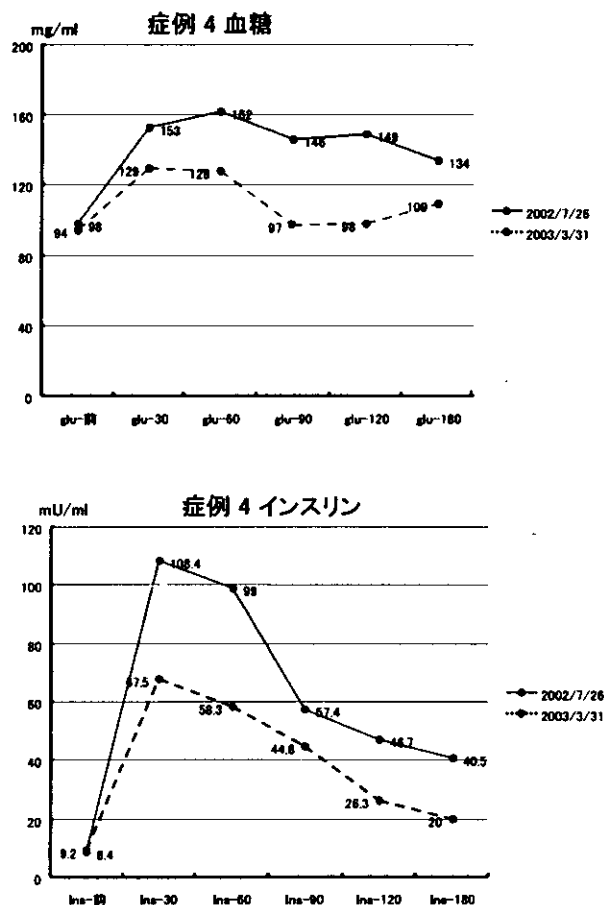
た。指導後の75gGTTで総血糖値は969 mg/dlから766 mg/dlと低下し、総インスリン値は前値が1342.7 mU/mlとかなり高く指導後は1295 mU/mlと僅かに低下しが、MMSEは16点で認知機能は低下した。

図7 症例3の75gGTT 血糖値とインスリン値の変化



症例4、59才、女性。食行動の問題点は魚不足、菓子摂取と外食が多い点だった。なお、栄養介入後の定量的栄養調査は施行しておらず、半定量で評価した。指導前はエネルギーが2653 kcal、蛋白質104.9 g、青魚7 g、菓子28 gで評価はD、MMSEは26点だった。指導後は評価はBと改善した。本例は元來耐糖能障害は軽度で、指導後の75gGTTで総血糖値は842 mg/dlから659 mg/dlと低下し、総インスリン値は361.2 mU/mlから225.3 mU/mlと低下、MMSEは30点と認知機能は正常となった。

図8 症例4の75gGTT 血糖値とインスリン値の変化



D. 考察

栄養学的介入による痴呆治療効果はそれぞれADは1年MCIは6ヶ月、VDは1.5年持続し、痴呆を発症していてもあきらめる必要はなく、試みる価値のある非薬物療法のひとつと考えられる。われわれが栄養指導の基本としたのは、昨年度に引き続き砂糖の過剰摂取を抑えること、野菜ジュースを1日400ml摂取することと、および週6回の魚を摂取することである。赤血球膜脂肪酸組成について、栄養介入後PUFAのn-3/n-6比が低下したことは魚の摂取が多くなったことを反映しているが、血清ビタミンB6、B12、葉酸値が必ずしも増加せず、ホモシステインがAD、MCI、VDで上昇したのは指導にもかかわらず実際は十分量の野菜摂取が難しく、緑黄色野菜・果物の摂取が少なかったことが考えられる。栄養学的介入によ

って記憶そのものが回復した例は少数であり限界もあるため、今後さらに長期効果や効率よいビタミン類摂取についての検討が必要である。また、栄養学的介入は家族の協力がないと成り立たないため介護の重要性を理解してもらうことも必要である。

本年度は、痴呆患者をインスリン抵抗性有無と栄養状態の良・不良に着目し、よりきめ細かい指導を行った。4例での検討では、いずれも食事指導をよく受け入れており、75gGTTで総インスリン値が正常範囲の例では食事指導を守ることによって、認知機能が著しく改善する傾向があったが、インスリン分泌が異常に高い例ではある程度食事指導を守っても認知機能はむしろ悪化する傾向があった。これらの結果よりインスリンと認知機能には密接な関連が示唆され、今後多数例での検討を要する。さらに、インスリン分泌を効率よく減らすために栄養介入のみならず適度な運動が推奨される。

E. 結論

栄養学的介入はAD患者の認知機能、うつ、日常生活動作を最低1年間維持した。痴呆患者の75.5%(37/49例)にインスリン抵抗性があった。インスリンと認知機能には密接な関係があり、痴呆の予防・治療のためにはインスリン抵抗性の改善を加味し、インスリンの改善目標値を設定したガイドラインが必要と考えられた。

F. 健康危険情報: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, Ohtsuka 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, pp155-161
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 (RBANS)」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、大塚美恵子、山口 潔:パーキンソン病と便秘-水分摂取不足との関連-. *運動障害* 12: 9-16, 2002

(2) 著書・総説

1. 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
2. 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
3. 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

(3) 翻訳

1. 大塚美恵子[訳]、植木彰[監修、解説]:イチョウの葉による記憶機能の増強、*JAMA [日本語版]*、90-96、2003

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

栄養学的介入による痴呆の予防・治療システム

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 平成 15 年度においては昨年度に行なわれた調査を継続した。鳥取県大山町住民 631 名(男 197 名, 女 434 名, 平均年齢 68.8 歳)を対象とし栄養調査と共に Mini-mental State Examination (MMSE)による認知機能スクリーニング検査と血中ビタミン濃度を含む各種血液検査を測定した。MMSE を得点別(30-29, 28-27, 26-25, 24-4)の 4 群に分け, 血中ビタミン値および総ホモシステインとの比較においてはビタミン C において 24-4 群が各群と比較し低値を, 総ホモシステインにおいては高値を示した。MMSE と簡易 global depression scale(GDS)には負の相関関係が認められた。一年間 MMSE を追跡し, その得点が低下した群と不変の群との比較では, 各種血液検査にて明らかな相違は認められなかった。今後血中ビタミン類, ホモシステインと認知機能の進行との関連性については, 長期的な追跡調査を行なう必要があると考えられた。

研究協力者

涌谷陽介:鳥取大学医学部脳神経内科教室 助手

楠見公義:鳥取大学医学部脳神経内科教室 助手

A. 研究目的

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)と自記式食事歴法質問表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, 協力し合い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。

今年度は昨年度に引き続き MMSE 値と血液成分各種との関連性を検討した。

B. 研究方法

鳥取県大山町在住の住民 466 名(男 146 名, 女 320 名, 平均年齢 69.8 歳)を対象とした(表 1),

表 1. 対象

	例数	平均年齢	平均MMSE値
男性	197	69.7	26.34
女性	434	68.3	26.26
合計	631	68.8	26.28

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), 住民一般検診などの機会において文書にて同意を得た後, 神経内科専門医により一般理学的, 神経学的診察を行うとともに MMSE を行った。MMSE を得点別(30-29, 28-27, 26-25, 24-4)の 3 群に分け, 同時に行った各種血液検査値

および赤血球脂肪酸分画値との関連性を検討した。MMSE と簡易 global depression scale(GDS)との関連性も合わせて検討した。また一年間 MMSE を追跡し、得点が低下した群と不変の群との比較検討も行った。

(倫理面での配慮)

本研究は鳥取大学医学部倫理委員会にて承認された後より実施された。

C. 研究結果

表 2 のごとく一般血液検査各平均値と MMSE 各群を比較すると HDLC 値において(30-29)群が(24-4)群より高値であった。

表 2.血液成分比較 1

	30-29	28-27	26-25	24-4
TC	207.4	211.0	198.8	196.4
TG	182.3	180.7	173.3	152.8
HDLC	61.6*	59.3	58.3	55.7*
GOT	24.9	25.0	26.1	27.4
GPT	21.3	20.9	20.9	19.3
・GTP	23.6	24.7	24.8	32.7
Cr	0.89	0.85	0.83	0.81
HbA1c	5.25	5.17	5.35	5.11

* $p < 0.05$ ANCOVA post hoc test

Adjusted for age and gender

血中ビタミン値および総ホモシステインとの比較においてはビタミン C において(24-4)群が各群と比較し低値を、総ホモシステインにおいては高値を示した(表 3)。

表 3. 血液成分比較 2

	30-29	28-27	26-25	24-4
ビタミンC	8.83*	8.59*	7.73*	6.09*
ビタミンE	1.23	1.25	1.16	1.08
ビタミンB6	29.6	23.6	18.8	16.3
ビタミンB12	703.2	1137.3	610.7	664.9
葉酸	11.05	11.27	10.14	9.49
総ホモシステイン	8.79* **	8.86***	10.31* ***	11.30**

* $p < 0.01$ ** *** $p < 0.05$ ANCOVA post hoc test

Adjusted for age and gender

MMSE と GDS には負の相関関係が認められた(図 1)。一年間 MMSE を追跡し、その得点が低下した群(67 例)と不変の群(151 例)との比較では、各種血液検査にて明らかな相違は認められなかった(表 4, 5)。

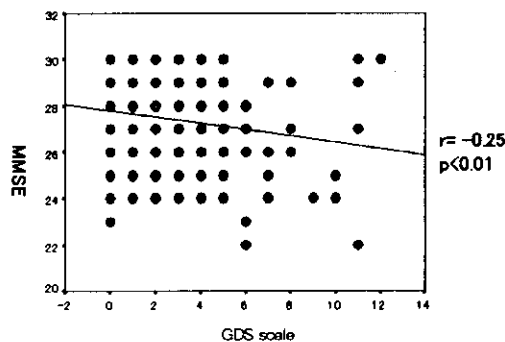


図 1.MMSE と GDS の相関

表 4. MMSE follow up 比較

	MMSE低下群 (2-6点)	不変群 (1点未満)
症例数	67	151
平均年齢	69.5*	67.1*
男女比	22/45	51/100

* $P < 0.05$ t test

表 5. MMSE follow up 血液成分比較 1

	低下群	不変群
TC	198.8	214.8
TG	176.8	202.0
HDLC	57.5	59.4
GOT	28.5	24.5
GPT	23.1	22.0
・GTP	27.2	21.8
Cr	0.87	0.88
HbA1c	5.22	5.12

N.S. Adjusted for age and gender

表 6. MMSE follow up 血液成分比較 2

	低下群	不変群
ビタミンC	8.29	8.70
ビタミンE	1.11	1.26
ビタミンB6	23.9	30.4
ビタミンB12	848.3	677.5
葉酸	11.3	11.0
総ホモシステイン	8.9	9.2

N.S. Adjusted for age and gender

D. 考察および結論

本年度の結果において昨年と同様に高齢者の認知機能と血清ビタミンCおよび血清総ホモシステイン濃度との関連性が示唆された。今後、自記式食事歴訪調査票との関連性を検討し、定期的に追跡調査を行い、認知機能低下の進行との関連性を検討する必要があると考えられた。

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

論文発表(発表誌名巻号・頁・発行年記入)

1. Wakutani Y, Kowa H, Kusumi M, Nakaso K, Yasui K, Wada-Isoe K, Urakami K, Takeshima T, Nakashima K. The regulatory region polymorphisms of the MTHFR gene are not associated with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004; 7: 145-50.
2. Wakutani Y, Kowa H, Kusumi M, Nakaso K, Yasui K, Wada-Isoe K, Urakami K, Takeshima T, Nakashima K. A haplotype of the methylenetetrahydrofolate reductase gene is protective against late-onset Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*. 2004 in press.
3. Wakutani Y, Watanabe K, Adachi Y, Isoe-Wada K, Urakami K, Ninomiya H, Hashimoto H, Saido TC, Iwatsubo T, Nakashima K. Novel amyloid precursor protein gene missense mutation (D678N) in probable familial Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2004 in press.
4. Kusumi M, Adachi Y, Ishizaki K, Kowa H, Takeshima T, Sakai F, Nakashima K. Glutathione S-transferase polymorphisms: susceptibility to migraine without aura. *Eur Neurol* 2003; 49: 218-22.
5. Kusumi M, Araki H, Ijiri T, Kowa H, Adachi Y, Takeshima T, Sakai F, Nakashima K. Serotonin 2C receptor gene Cys23Ser polymorphism: a candidate genetic risk factor of migraine with aura in Japanese population. *Acta Neurol Scand* 2004 in press.

学会発表

1. 楠見公義, 涌谷陽介, 鞆嶋美佳, 中島健二. 鳥取県大山町における血中ビタミン, ホモシステイ

ン値と認知機能に関する疫学的検討. 第 45 回
日本老年医学会総会

2. 楠見公義、鞆嶋美佳, 涌谷陽介、井尻珠美、中島健二, 芦田泰, 久野宣年, 菅恒雄. 高齢者認知機能と脈波速度に関する検討. 第 22 回日本痴呆学会学術集会楠見公義、鞆嶋美佳, 涌谷陽介、井尻珠美、中島健二, 芦田泰, 久野宣年, 菅恒雄. 鳥取県大山町における血中ビタミン, ホモシステイン値と脈波速度に関する疫学的検討. 第 44 回日本神経学会総会.

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

厚生科学研究費補助金(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業)

平成 15 年度 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(植木班);秋田の結果

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; 昨年度は赤血球膜の脂肪酸組成が MRI 上の脳障害所見と有意な関係を持つことを述べたが、今年度は栄養指導を行うことによって被検者の状態がどう変化したのかを検証した。平均1年半にわたって栄養学的介入を続けた合計 270 名の被検者について、血液生化学的データおよび心理機能データの解析結果を報告する。被検者は軽度痴呆者を中心とした計 270 名(平均年齢:70.0±8.1 才、45 歳~92歳、長谷川式痴呆スケール HDS 22.7±6.4, MMSE:25.5±5.6 点)である。男女比はほぼ1:2で女性が多かった。

結果は、(1)身長、体重、一般血液生化学データなどにおいては、総コレステロール(p<0.05)と HDL コレステロール値(p<0.01)がやや低下した。(2)血中ビタミンC、E、およびホモシステインには有意(p<0.01)な増加があり、栄養指導の効果によると考えられた。(3)細胞膜の EPA(エイコサペンタエン酸)、DHA(ドコサヘキサエン酸)、DPA(ドコサペンタエン酸)などの n-3 系不飽和脂肪酸は有意に増加し(p<0.01)、これも介入の効果と思われた。(4)HDS は全群平均では有意(p<0.001)に低下し(前 22.9±6.0, 後 21.5±7.1)、MMSE でも有意に低下した(前 26.0±5.0, 後 24.9±6.4)。明らかなアルツハイマー病は今回の被検者に7例含まれていた(これらの HDS 平均値は前 14.1±8.6 から後 11.4±4.7 へ、MMSE は前 17.2±10.2 から後 18.5±6.5 へ変化した)。さらに(5)明らかな痴呆群(MMSE<24)を取れば HDS や MMSE は有意に低下するが、MCI 群では有意な低下は見られなかった。MCI 群には介入効果が生じた可能性が示唆されると共に、この種の調査では重症者を多く含めるほど短期間でデータが悪化することが示唆された。

以上から、(a)栄養学的介入の効果はビタミンや脂肪酸の血中濃度に好ましい形で現れていること、(b)この介入は心理機能を直ちに改善させるものではないものの、軽症痴呆者(MCI)の悪化を予防する可能性が示唆され、早期介入の妥当性が支持された。

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

木村京子:平鹿総合病院管理栄養士

A. 研究目的

本研究では明らかな痴呆に至る前の被検者(MCI ; mild cognitive impairment)を主たる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で痴呆を予防することを目指している。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り、脳障害と痴呆を改善することを目指し、昨年度は、脂肪酸の持つ意味について MRI 所見との関連を検討した。

今年度は、過去平均1年半にわたって栄養学的介入を続けた合計 270 名の被検者について、血中の各種ビタミン濃度や赤血球膜の脂肪酸分画、血液生化学的データおよび心理機能データについて、介入前後での比較結果を報告する。執筆時点では追跡が完了しておらず欠測値を残しているものの、統計的

には信頼できる結果についてのみ報告した。

B. 研究方法

対象は、秋田県内の総合病院の精神科外来に通院している患者のうち、(1)70±5歳の者を主たる対象群とし、(2)長谷川式痴呆スケール(HDS)およびMMSEによって軽度の脳機能低下がある者を中心として構成された。MMSEが26点前後の者(MCI)が主たる標的群であるが、比較のためにそれより良い群と悪い群も混えてある。

本調査は各病院の倫理委員会の許可を得て行い、各被検者には書面で説明したうえ同意書に署名してもらい、採血や生活調査、アンケートや病歴データ、MRIの知見の利用などを行う許可を得た。また食事や生活のアンケートと脂肪酸とビタミンの分析以外は、すべて治療上の合理的必要性により行われたデータを用いており、本研究のための薬剤投与や生活の統制は行っていない。

HDSとMMSEは、幻覚や妄想、抑うつやせん妄などの精神症状がある場合にはこれらが鎮静するのを待ち、熟練した精神科医と看護師および臨床心理士が実施し、同じ被検者は同じ検査が再検した。被検者のすべては筆者らが長期間、検査や治療に当たっており、病歴や背景データを十分把握した上で本研究に参加してもらった。

赤血球膜の脂肪酸の分析は、既報で報告した方法を用い、絶対値ではなく、測定した脂肪酸全体の割合(%)で表したものを、各々の項目についてほぼ正規分布しているか否かを確認した上で統計解析した。微量な成分については測定感度以下になることもあり、これらは測定値0のケースが増加して正規分布から大きくはずれるので検定に不適であり、今回の議論の対象とはしていない。

血液生化学的検査はなるべく臨床上の必要性和合致するように行い、他科で行った検査の値も、信頼できるものは利用することとした。

合計270名の被検者を順次エントリーし、過去平均1年半にわたって栄養学的介入を続けた。大部分のものが複数の生活習慣病を有しており、栄養士から家族とともに1~4回の食事指導を受けたほか、主治医から生活習慣病について啓蒙と指示とを受け続けた。

高脂血症治療薬や補助栄養食品はなるべく新たには摂取しないこととし、これまでに常用していたものについては、そのまま継続することを可とした。ただし、極端に過剰なビタミン入りサプリメントなどを摂取していた例もあり、これらは解析から除外した。

食事指導の要点は、高脂血症、肥満、糖尿病に対する対策に力を入れた。動物性に偏った高脂肪、高カロリーを是正し、穀類と野菜、海藻、青身の魚、豆類などを重視して摂取すること、運動や睡眠を十分に取ることなどである。特別な機能性食品や薬剤は勧めしていない。

今回の報告では一部にはまだデータがそろっておらず、各項目で集計人数に違いが出るのは避けられなかった。追跡中に悪性腫瘍で死亡した例が1例あり、解析からは除外した。進行した痴呆の者で、追跡途中にグループホームなどの施設に入所したものが数名含まれる。また今回の報告にはMRIデータの新たな解析は含まれない。

C. 研究結果

1) 血中ビタミン濃度への影響

表1には食事指導などによる栄養学的介入の前後における血中ビタミン濃度の比較を示した。ビタミンC、Eが有意に増加した($p < 0.01$)。葉酸が有意に低下したが、この理由は判然としない。ホモシステインの上昇は動脈硬化などに関連すると言われており、一般に望ましいものではないが、今回ホモシステインが有意に上昇したのは、代謝上で密接に関連する葉酸が低下したためと思われる。

2) 赤血球膜脂肪酸分画への影響

表2には、平均1年半にわたる食事指導の前後における赤血球膜の主な脂肪酸分画の割合(%)を示した。測定された脂肪酸全体を100%として比較した。各分画がほぼ正規分布していることを確認したうえでt検定を行った。

その結果、EPA, DPA, DHA, などのn-3系不飽和脂肪酸の有意な増加が目立っており、パルミチン酸、ステアリン酸などの飽和脂肪酸、およびオレイン酸は有意に低下していた。n-6系ではDHLAが増加していたが、n-6/n-3比は有意に低下していた。

アラキドン酸(AA)自体の割合には有意な変化はなかった。上記の理由からEPA/AA比やDHA/AA比は有意に上昇していた。多価不飽和脂肪酸全体(PUFA)としても有意に増加していた。

これらは、膜の硬化や機能低下を防ぎ、動脈硬化を予防する上でも有益な変化とされてきたものにほぼ一致する変化といえよう。

3) HDSとMMSE

表3には、今回の栄養学的介入の前後におけるHDSとMMSEの平均値の変化を示した。いずれも有意な低下が認められるが、全群を3群に分けて検定すれば、正常群と、MCI群(介入当初にMMSE 27~24点のあいだにあった者)においては有意な低下は認められない。すなわち、これらの痴呆検査成績の低下は、主として痴呆群(多くはMCIもHDSも20点未満の群)によって引き起こされているのである。

言い換えれば、痴呆が進行した者においては1年半という短期間においても精神機能の低下は進行しやすく、逆に機能がよく保たれている者ほど低下しにくいという結果であった。軽症者であるほど栄養学的介入の効果も出やすいのではないかと思われるが、さらに詳しい検討が必要であろう。

4) 一般血液生化学検査への影響

表4には、栄養学的介入前後における一般血液検査データの比較を示した。総コレステロール値と

HDLコレステロール値が有意に低下したが、その程度はわずかである。赤血球、白血球、ヘモグロビン値も有意に低下している。これらの変化はいずれも、カロリー制限を含む栄養管理の影響が考えられる。

ヘモグロビン値の低下の程度はわずかである。HDLコレステロールの低下は一般的には望ましいものではないが、総コレステロールの低下も同時に生じていることで、その影響は緩和されているかもしれない。

D. 考察

著者らはこれまで、MRI上で認められる脳障害との関連を中心として痴呆研究を進め、MRIの各種異常所見の背景には様々な生活習慣病があることを指摘してきた(関連文献1-4)。痴呆予防との関連で言えば、高血圧や高脂血症、アルコール過飲などが特に重要な因子であるが、昨年度の報告ではこれに加えて、脂肪酸の摂取と膜における組成(分画)が同じように重要であることを指摘した。

今年度は、これらの生活習慣病に対して、食事指導を通じて栄養学的介入を行った結果、被検者の血中ビタミン濃度や赤血球膜の脂肪酸分画にいかなる変化が生じ、それが精神機能にどう影響しうるのかを検討することにした。

その結果は上に示したごとく、血中ビタミン濃度と膜脂肪酸組成には好ましい変化が生じたが、これにより精神機能が改善されるという訳にはいかず、正常群およびMCI群では有意な変化は証明されず、MMSE20点未満の痴呆患者では、むしろ進行が認められた。MCI群で痴呆スケールに悪化がないという結果には介入効果が入っているかもしれないが、今回のデータでは被介入群を十分な人数確保できていないので、この点についての結論には至らなかった。また平均1年半という短期間では、たとえば、痴呆になるまでの年限の延長というような形で、痴呆予防効果を直接検定する手法も取りにくい。