

厚生労働科学研究費補助金(痴呆・骨折臨床研究事業)

「痴呆の予防・治療と食事栄養」

分担研究報告書

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:栄養学的介入により痴呆の予防と治療のシステムを構築する目的でアルツハイマー病(AD)および軽度認知機能障害(MCI)患者に対して栄養介入を行いその効果を非介入群と比較した。栄養介入群としてAD 51例(70.5±7.9歳)。このうちMMSE 10-19が27例(71.6±6.4歳)、MMSE 20-23が24例(69.1±9.3歳)、MCIが23例(68.3±8.8歳)であった。栄養介入群はAD 69例(71.7±9.0歳)このうちMMSE 10-19が44例(71.8±9.1歳)、MMSE 20-23が25例(71.6±8.9歳)、軽度認知機能障害(MCI) 22例(71.4±8.1歳)であった。各群で認知機能、うつ、日常生活動作を評価し介入による推移を経時的に調査した。栄養学的介入方法の基本方針としては過去3年と同様に偏食・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、多価不飽和多脂肪酸(PUFA)n-6/n-3比が3.0程度を維持するために魚を毎日1回、ビタミンB群や抗酸化物の必要摂取量が保たれるように緑黄色野菜を2回、ビタミンCを多く含む果物1回食べるよう指導した。また、高インスリン血症の解析のために栄養介入前と1年後に75gOGTTを施行した。

ADをMMSE20-23の軽症AD群では10-19の重症AD群に分け、MCI群の3群での栄養介入・非介入の効果を比較検討した。軽症AD群では栄養介入によって2.5年間、非介入群より有意に認知機能を改善させた。MCI群では非介入群より得点の減少は少なく、2.5年で2.1点の減少に留まった。しかし、重症群では1年間は得点を維持したがそれ以後は徐々に減少していった。介入群ではうつや日常動作の改善も得られた。さらに、60歳以上では正常対照にと比較してAD患者に高インスリン血症が多かった。

以上より栄養介入は痴呆のより早期より行うことが重要と考えられ、MCIからADへの移行を遅らせることも可能であった。しかしながら、栄養学的な問題点は個々の症例によって多様であり、認知機能障害発症の根本的予防はADの発症因子と関連する高インスリン血症の改善も合わせ個別の対応が必要と考えられた。

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

取栄養調査により症例ごとの問題点を抽出し摂取栄養の改善を算出した。

A.研究目的

軽度認知機能障害例と痴呆の患者に対し、認知機能の改善を図る目的で引き続き栄養学的介入を行い2.5年の経過をまとめた。栄養学的介入の内容は過去3年行った方法を継続し野菜・果物と魚の摂取を推奨した。今回新たに栄養指導の遵守度の評価や4日式摂

B. 対象および方法

対象は栄養介入群としてAD 51例(男性20、女性31、70.5±7.9歳)。このうちMMSE 10-19が27例(男性10、女性17、71.6±6.4歳)、MMSE 20-23が24例(男性10、女性14、69.1±9.3歳)、軽度認知機能障害(MCI)が23例(男性10、女性13、68.3±8.8歳)であった。栄養介入群はAD 69例(男性32、女性37、

71.7±9.0歳)のうちMMSE 10-19が44例(男性 18、女性 26、71.8±9.1歳)、MMSE 20-23が25例(男性 14、女性 11、71.6±8.9歳)、軽度認知機能障害(MCI) 22例(男性 10、女性 12、71.4±8.1歳)であった。MMSE 9点以下の例については以下に述べる栄養介入遵守の不可能な例が多いため解析からは除外した。

栄養学的介入方法の基本方針としてはこれまでと同様に偏食・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、独居などで食事の用意がうまくできず野菜を十分摂取できない場合は野菜ジュースで補うように指導した。これらの方法によって、ビタミンB群や抗酸化物の必要摂取量が保たれ、多価不飽和脂肪酸(PUFA) 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。栄養指導の遵守度は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い、良好(A)、やや良好(B)、不良(C)の3段階で評価した。指導前後の摂取栄養素量は4日式栄養調査にて算出し比較した。認知機能の評価には過去3カ年と同様に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。これらを栄養指導前、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。さらに高インスリン血症の変化をみるために介入前と1年後に75gOGTTを施行した。

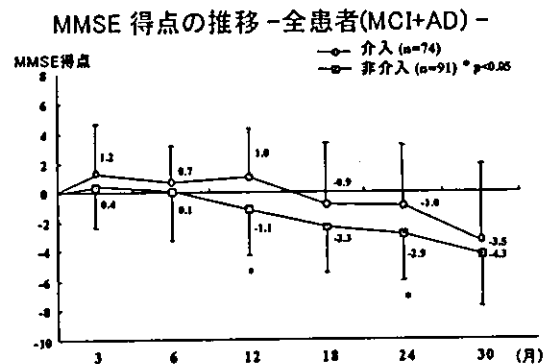
C. 研究結果

1 栄養学的介入

AD群とMCI群をあわせて比較すると栄養介入群は非介入群より有意に1年間は現状を維持した。しかし、それ以降は非介入群よりMMSE得点の減少は少ない

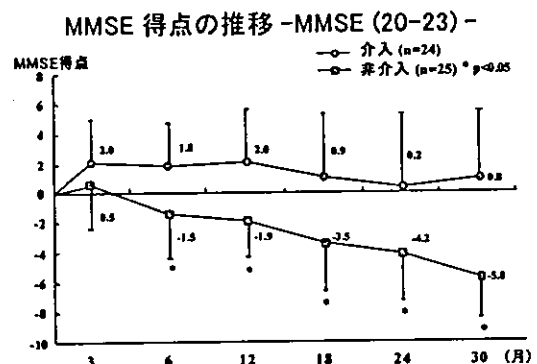
ものの2.5年後には3.5点減少した(図1)。

図1 認知機能の変化 AD全体



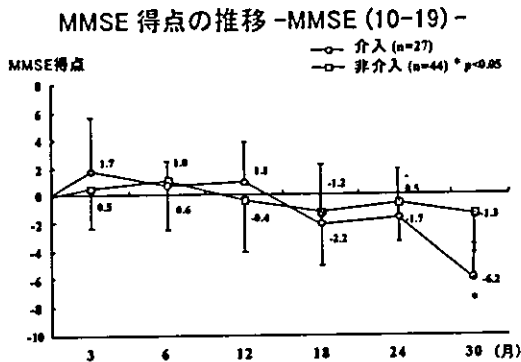
しかし、AD群をMMSE20-23の軽症群と10-19の重症群またMCI群に分けて集計したところ軽症群では2.5年間MMSE得点は減少することなく増加を保ち2.5年目には0.8点増加しており、非介入群とは6.6点もの差が生じた(図2)。

図2 認知機能の変化 20-23



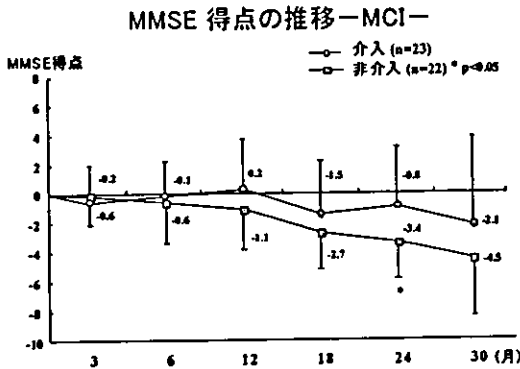
しかし重症群では1年間は得点を維持したがそれ以後は徐々に減少していった(図3)。

図3 認知機能の変化 10-19



MCI 群では非介入群より得点の減少は少なく、2.5 年で 2.1 点の減少に留まった(図 4)。

図4 認知機能の変化 MCI



GDS によるうつ度は、AD 群では 3.5 ± 3.0 (n=38) から 2 年後には 2.0 ± 2.0 (n=16) と 2.6 ± 3.0 点改善を示した。MCI 群では 3.3 ± 2.5 (n=15) から 3.6 ± 3.6 (n=7) と 0.3 ± 4.3 点悪化した。DAD による日常生活動作は、AD 群では 22.6 ± 9.8 (n=39) から 2 年後には 26.7 ± 11.4 (n=15) と -1.6 ± 6.1 点の変化を示した。MCI 群では 35.2 ± 6.5 (n=15) から 26.5 ± 10.6 (n=6) と -5.7 ± 8.3 点の変化であった。

2 アルツハイマー病と高インスリン血症

AD 患者では糖分摂取過剰を認め、75g OGTT による

糖負荷試験ではインスリン分泌が、正常対照、MCI、VD に比較して高値を示したことは既に報告した(H15 年度報告書)。糖尿病患者を除いた例で高インスリン血症を呈する割合を調べたところ、60 歳以上では AD 患者(n=60)は対照(n=31)より有意に多かった(p=0.03)が、60 歳未満では有意差はなかった(図 5)。さらに栄養介入 8 ヶ月後の 75g GTT で血糖が低下し同時にインスリン分泌が減少し MMSE は 26 点から 30 点へと改善した例があった。

D. 考察

昨年度に引き続き同様のガイドラインで栄養介入を行った。AD と MCI をでは MMSE 得点 10 から 23 までをひとまとめにして栄養介入と非介入を比較すると明確な差異がとらえられなかったため AD を MMSE 得点 20-23、10-19 の 2 群に分けて比較すると特徴が明らかになった。つまり 20-23 点の AD 軽症群が最も介入効果があり

2.5 年間得点は減少することなく維持し、非介入群とは 6.6 点もの差が生じた。しかし重症群の得点は 1 年間は維持できたがそれ以降は徐々に減少していった(図 3) 以上より栄養介入は痴呆のより早期より行うことが重要と考えられた。一般的に MCI 群の場合年間 10% は AD へ移行するといわれているが非介入群より得点の減少は少なく、2.5 年で 2.1 点の減少に留まった(図 4)。

栄養学的介入によって見当識や集中力の改善が得られ、また少数例だが短期記憶が改善した例もあった。認知機能障害の進行がなくてもうつはむしろ軽減される傾向にあり、日常生活で家族等から介入を受けることで患者自身の不安感が軽減するなど精神面の安定が得られたことが考えられた。日常動作の改善点は、洗面・着替えなどの動作を以前より正確に遂行できるようになり、買い物や郵便局・銀行などへの積極的な外出だった。栄養介入は家族の協力が絶対的に必要であるが、患者背景は多様であり介入を継続させコンプライアンスを高めるためには、栄養士と効率よい連携を

行い個々の食行動上の問題点と改善のメリット明確にし患者自身と家族への励ましを欠かさないことが重要である。

AD患者では高インスリン血症を呈する割合が有意に高く、栄養介入によりインスリン分泌が減少し認知機能も改善した症例があった。インスリン分泌の改善と認知機能改善の相関については今後多数例での解析が必要であるが、栄養のみならず高インスリン血症の改善を促す運動療法も組み入れることが認知機能改善に有用と考えられた。

E. 結論

長期に亘る栄養学的介入によりMMSE20-23点の軽症AD群では2.5年間認知機能障害は改善を維持し、MCI群でも進行は抑えられた。以上より栄養介入はできる限り早期より行うことが重要であった。さらに個々の例での栄養学的問題の多様性に応じた介入が望ましく、また、ADの発症因子に関連する高インスリン血症の改善も合わせて行うことも重要と考えられた。

F. 健康危険情報: なし

G. 研究発表

(1) 論文発表

- 1 Watanabe K, Ohnuma T, Shibata N, Otsuka M, Ueki A, Nagao M, Arai H: No genetic association between Fyn kinase gene polymorphisms (-93A/G, IVS10+37T/C and Ex12+894T/G) and Japanese sporadic Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2004; 360: 109-111.
- 2 Ueki A, Otsuka M: Life style risks of Parkinson's disease: Association between decreased water intake and constipation. *J Neurol* 2004; 251(S7): 18-23.
- 3 Shibata N, Ohnuma T, Takahashi T, Matsubara Y, Ueki A, Nagao M, Arai H: No genetic association

between tumor necrosis factor receptor II 196R polymorphism and Japanese sporadic Alzheimer's disease. *Psychiatric Genetics* 2004; 14 (1) 53-55

- 4 山口 潔、大塚美恵子、梅田祐美、難波吉雄、大内尉義、植木 彰: 高齢者脳梗塞の発症における脱水の関与. 「研究会 Reports」分子精神医学 4: 90-92, 2004
- 5 植木 彰、大塚美恵子: パーキンソン病患者の夜間頻尿および睡眠中の体動困難に対する pergolide の効果. *神経治療* 21: 735-740; 2004

(2) 著書・総説

1. 植木 彰: 痴呆. 久保木富房編集 専門医に学ぶこころのケア 日常診療のためのヒント. *Medical View* pp 222-225, 2004
2. 植木 彰: 食習慣を見直し、痴呆を予防する. テレビ東京「医食同源」編 痴呆・ボケ. 知っておきたい予防と介護. 実業之日本社 pp101-118, 2004
3. 大塚美恵子、植木 彰: アルツハイマー病の病理・病態生理 危険因子—環境 田平 武編集 『アルツハイマー病』最新医学 別冊 新しい診断と治療の ABC 22 pp.63-71 最新医学社 2004.8
4. 植木 彰: プライマリーケアのコツ 16. 知覚障害 *臨床医* vol.30 増刊号 832-834, 2004
5. 植木 彰: 魚油による痴呆予防. *食品と開発* 39: 15-19, 2004 CMP ジャパン
6. 植木 彰: Alzheimer 病の環境要因—特に食事因子について—. *Annual Review 神経* 198-209. 2004 中外医学社
7. 植木 彰: 特集企画「アルツハイマー病」. 予防の可能性. *カレントセラピー* 22: 55-60, 2004 ライフメディコム
8. 植木 彰: 食生活改善による老年性痴呆の予防. 特集「動脈硬化予防の栄養学」*動脈硬化予防 Prevention of Arteriosclerosis* vol3 (1) : 36-43;

2004,メディカルレビュー社

9. 植木 彰:アルツハイマー病と食事. 中野今治、水澤英洋編集「よくわかるアルツハイマー病-実際にかかわる人のために-」永井書店 pp 203-214, 2004
10. 植木 彰:アルツハイマー病と栄養. 特集「アルツハイマー病研究 最近の進歩」Medical Science Digest 社 30(6): 224-227; 2004
11. 植木 彰:16. 認知障害. プライマリーケアの実際-臨床研修マニュアル- 臨床医 30 巻増刊号 832-834, 2004 中外医学社
12. 植木 彰:栄養因子と痴呆-食事療法. 特集-認知障害の实地診療-治療と予防 臨床と研究平成 17 年 3 月号特集

H.知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金(痴呆・骨折臨床研究事業)

「痴呆の予防・治療と食事栄養」

分担研究報告書

15年間の生活習慣病管理による痴呆予防効果の定量的判定
—MRIデータベースに基づく脳障害予測モデルを利用した定量化—

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: 高血圧、高脂血症、肥満などの生活習慣病による脳障害のリスクを有する被検者に対して、薬物および食習慣などの生活指導を含め、痴呆予防のために15年間の治療的介入を行った。これだけ長期の介入効果をMRIベースと直接追跡で実際に証明した仕事は初めてと思われる。我々はまず大がかりなMRIデータベースを作成して、任意のリスクの組合せに対して標準的な予測モデルを立てるシステムを作成した。これを個々の実測値と比較することで痴呆化遅延年限を計算したが、その際にはMRI所見と精神機能の低下を対応させる方法など様々な問題を検討する必要があった。

比較的連続的な変化を観測できた21例についてまとめたところ、そのうち13例(女10名、男3名; 介入年齢63.4±5.36歳)で痴呆へ進行する過程を詳しく評価することが出来た。データベースに基づく予測値を基にして治療効果を判定したところ、平均5.0±1.30年間は痴呆を遅らせる効果があったと結論された。例えば60歳をすぎた頃からでも生活習慣病に総合的な治療介入を行うことで、70歳前後で痴呆化するはずの患者の痴呆化を、75歳頃まで遅らせることができることが示された。これは1人当たり160万円の経済効果に相当する。これらの結果は先に公表した痴呆予測モデルのみからの推定結果とほぼ同じであり、我々の予測システムの妥当性も同時に支持されたことになる。今回の方法論はさらに広い年齢層で妥当すると思われるので、もっと早期からの介入でより大きな効果が期待できる。

研究協力者

菅原純哉: 秋田大学医学部 精神科助手

猪股祥子: 秋田大学医学部 保健学科助手

武村尊生: 秋田大学付属病院 心理療法士

A. 研究目的

【本研究の経緯】MRIによって脳障害の診断は画期的に進歩し、生活習慣病を有する人々には、従来思われていたよりも遙かに早期から多様な脳障害が蓄積していることが明らかとなった。我々は数千例のデータの統計的分析から、個々の生活習慣病がそれぞれ別

な形の脳障害の蓄積を生ぜしめ、現在の痴呆問題の主演となっていること(1~4)、並びにこの障害と痴呆化とは、統計モデルによってかなり正確に予測可能であることを示してきた(5~7)。痴呆の形成に特に重大な生活習慣病とは、高血圧とアルコール過飲、それに高脂血症を中心とした脂質過剰の問題である。我々は本研究班では特に脂質の問題を取り上げて研究を進めてきており、コレステロールのみならず、 ω 3系の脂肪酸の不足が脳室の拡大と密接な関係にあることも示した(8~10)。

脂肪やアルコールの過剰摂取は、食生活の改善によって是正されることが期待される。本研究班でも昨年

まではこれに精力を注いだが、筆者らの秋田での高齢患者群に関する限り、改善された度合いはわずかであり、食事指導のみで短期間に痴呆予防に十分な効果を上げることは難しいと思われた。

大部分の症例で、食事指導以外にも様々な薬物を使用しており、これらには睡眠薬や精神安定剤も含まれている。臨床現場でのこれらの働きかけ全体を精密に定量化することはもとより困難であるが、我々がこのような痴呆予防活動を始めてから15年を経過した患者群が相当数あり、その一部は既に痴呆化した。この時点で、予防的あるいは治療的介入がどれほどの効果を上げたのかを検証することは重要である。

[本論文の目的] 本稿では昨年度(10)に引き続き、生活習慣病への長期介入効果の総合判定を試みた。しかし長期的で総合的な治療的介入の効果を判定するという課題は、第1に対照群(非介入群)を設定できないということによって重大な困難に直面する。第2には通院の中断や不十分なデータ採集の問題などがあり、過去の治療の効果なども定量化しがたい。また第3には、癌や手術や心不全、外傷などの脳以外の問題が介入することもある。方法論として致命的に重要なのは第1の問題である。我々はこれを、データベースによる統計的モデルを用いて、同じ条件の患者群の平均的な痴呆化コースを算出し、これと実測値とを比較することによって介入効果を推定した。第2、第3の問題は不十分な条件の追跡対象者を除外することでクリアしたが、これにより解析対象者の数は大きく減少せざるを得なかった。

B. 対象と方法

[対象者の選択] 今回の分析対象は、平成1年から平成3年にかけて受診した60歳前後の患者で、その後も14~15年間の通院を続けている者の中から、以下の条件に合うものを順次選んだ。追跡期間の平均は約15年であるが、その間に痴呆化が始まり進展した患者は少数であり、今回は35名がその対象となった。し

かし、その内の半数はMRIや心理テストのデータが不十分であったり、悪性腫瘍や心筋梗塞など重度の身体疾患が生じたりしたために、適切な検討対象にはならなかった。知的機能に大きな不連続を示すような出来事がなく、不安不眠などの軽度の精神症状と物忘れ、および生活習慣病の管理のために長期間通院し続けていた者はさらに少数で18名であった。今回はこれらの者につき、治療的介入による痴呆予防効果の検討を行ったが、個人の特殊性や痴呆化が軽すぎるなどのために、判定可能な結果を得られたのはそのうち13名であった。

[データの分析方法] 症状の把握やMRIの判定法、ロジスティックモデルを用いた統計処理の方法などは既報(1~4)で述べた。また食生活指導やコレステロール、ビタミン、脂肪酸の測定値なども昨年度までの報告書で既述した(10)。

通常、治療効果の判定は対照群(非治療群)の存在を前提にしているが、痴呆化のような重大な長期経過には対象群を設定できない。本稿が取り扱ったのはこの方法論的問題が中心であり、上述のごとくMRIデータベースに基づく標準的予測曲線を用いることでこれを乗り切ることを試みた。そのためには多くのステップを踏んでデータを処理しなければならず、それぞれの段階で誤差が生じる。昨年の報告書にも記した如く、少なくとも以下の主要な4つのステップで生じる誤差を考慮せねばならなかった。

- (1) 生活習慣病の程度と長期経過の数値化を行う際の誤差
- (2) 生活習慣病から脳のMRI所見を予測する際の誤差
- (3) MRI所見から痴呆症状を予測する際の誤差
- (4) 個人の資質や能力による症状の違い

このうち、(1)は病歴の詳細な聴取と検査の反復によって、(2)はMRI判読方法の改善と4千例以上の多数の統計的処理によって、(3)はさらに症状判定スケールと心理検査の反復によって、かなりの程度は乗り越えることが出来た。しかし(4)の問題は個々の事例を個

別に検討し、不適切な例は除外すること以外に補正する方法を組み立てられないでいる。

従って、(4)の問題の介入を防ぐために、今回はまず個々の長期追跡事例につき、予測値と観測値とを連続的に検討し、治療あるいは介入効果をどの時点で判定するかを吟味した。具体的に言えば、

(1)経過中に実際に撮影した MRI を同じく年齢軸上にプロットし、最小二乗法で繋ぐ(MRI 実測値;ライン1)。これにより受診時および経過時の判定の誤差を評価して、将来予値をある程度修正することが期待できる。

(2)生活習慣病のリスクから受診時およびその後の脳障害を推定する。さらにデータベースに基づき MRI 所見と精神機能とを対応させ、将来の痴呆化への進行時期を同時に予測する(標準予想曲線;ライン2)。これを縦軸を HDS に読み変えてプロットし直す(ライン3)。

(3)今回は精神機能を長谷川式痴呆スケール(旧 HDS)で代表させ、その実測値を年齢軸上にプロットし、精神機能曲線とした(ライン4)。

(4)ライン4とライン3とを比較し、HDSが22~23点の時点(痴呆化点)でのライン4とライン3との横軸の差(年数)を計り、これを介入効果と見なす。しかし上述の如くこれらのラインの交叉パターンには様々なケースがあり、作業は困難に直面した。とりわけライン1と2とがどの交叉パターンを取るのかを分類し検討する必要がある。

[MRI所見の整理方法]MRI所見をどのように総合的に定量化するかという問題は難問であり、われわれもいくつかの方法を試みてきた。海馬萎縮や前頭・側頭葉の梗塞や萎縮など、臨床的な痴呆化に繋がりやすい所見にハイスコアを与えて定量化することも一つの方法である(1)。とりわけ海馬の萎縮所見は、それだけで記名力障害型の痴呆とほぼ同義であるとさえ言う。しかし、生活習慣病型でゆっくりと痴呆化が進む今回のような対象群については、そのような因子負荷量を用いなくとも、22種類の異常所見(Grade1以上;文献5)の数を合計するだけで、多くの事例でほぼ直線に近いプ

ロットが得られることがわかった。今回はこのやり方を用いて、予測曲線との差を検討した。

なお、ロジスティック回帰モデルを用いた脳障害予測の場合には、22の異常所見について、出現確率40%以上と予測された所見の総数をプロットして曲線を得た。この場合、高血圧や高脂血症などの定型的な生活習慣病のみの場合には、MRIの予測曲線も実測ラインも比較的単調な上昇パターンを示すことで、交差を含め両者の関係は整理しやすかった。

C. 結果

いくつかの事例をあげて、長期追跡から上記の方法でどのように介入効果を判定したかを述べる。その際、予測法・判定法の問題点を明示するために、症例1では実際のMRI所見が予測より大幅に良かった場合をやや詳しく取り上げる。症例3~5では観察に両者が交差した場合を論じ、症例6では予測値が実測値より大幅によかった場合をどう取り扱うかを検討した。

(1) 症例1女;S.T.

受診時年齢59歳、主症状は抑うつで、不眠・不安を強く伴う。

生活習慣病のリスクは高血圧・肥満・高脂血症。高血圧の重要性について認識が乏しい。受診時MRIにて、基底核・白質の障害が著明で梗塞巣もあり、いわゆるピンスワンガー型に進行することが懸念された。高血圧治療に加えて、15年間の間、中等量の抗不安剤と抗うつ剤、およびかなり多量の睡眠導入剤を維持してきた。長男の死と嫁・孫の家出、夫の出稼ぎと単身生活などを乗り越えてきたが、12年を過ぎる頃から大分頼りなくなり、13年目で長谷川式痴呆スケールが24点を下回り、14年目でせん妄が出現し、一人で通院できなくなり、痴呆化に至った。15年目で長谷川式スケール13点である。

図1のライン1は実測されたMRI所見を示した。ライン2には、初診時の生活歴から予測した脳障害の進展を示す。ライン1と2は左軸で読む。ライン3はライン2を

予測システムの痴呆予測(HDS 推定値)に基づき右軸に合わせて書き換えたものである。これによりライン3とライン4とが同じ右軸で比較できる。ライン3は MRI モデルでの予測、ライン4は実際の観測値であり、予防活動の結果でもある。介入によってライン3がライン4へシフトしたと考えることが出来るから、治療的介入は本例の痴呆化をほぼ5年(69歳→74歳)遅らせたと推定される。

本例では、初診時の精神機能は実際の MRI 所見から推定されるよりも大幅に良かった。これは本例の個人的な特性と言えるだろう。ところで、ライン2,3は我々の予測モデルであり、多数例の平均値であるが、このモデルのみからでも59歳で主要な生活習慣病を管理下に置いた場合の痴呆化遅延効果を計算で予測出来る。本例ではこの結果も約5年であり、実際の観測(ライン4)結果と一致した。モデルの妥当性を支持する結果である。なお、ライン1とライン2の乖離幅が高齢化するにつれて狭くなっているのは、治療効果がライン1を押し下げたとも考えられる。

(2) 症例2女;F.A.

受診時年齢 60 歳。高脂血症と肥満があり、65 歳頃から軽度の高血圧が生じたが、投薬にてコントロールした。精神症状は不安・抑うつ・不眠であったが、これも精神安定剤により軽快していた。上と同様な観測結果を図2に示した。図2のパターンも図1と基本的に同じであるが、追跡当初の MRI 所見がごく軽度であり、MRI 実測値のライン 1 もその他から乖離が少ない。モデルやHDS実測値からの乖離がない方が予測精度は高いと思われる。本例では75~76歳で、MRI 実測ラインは、平均予測ラインと交差して、治療効果を示すと思われる。この例では75歳時点での痴呆遅延効果は約3年と見積もられる。もう数年追跡できれば、なお明確な結果となるだろう。

(3) 症例3女;W.I.

図3も、高血圧・高脂血症・肥満のリスクを持つ女性の結果であるが、この場合も出発点でもライン間の

乖離は少なく、68歳頃には上の2本のラインの交差が観察されている。HDS22点頃で判定すれば、痴呆化は約5年延期されたことになる(69歳→74歳)。

(4) 症例4女;W.T.

図4は高血圧・高脂血症・肥満に加え、糖尿病・白内障も持つ女性の62歳から77歳までの観測結果であるが、これも図3とほぼ同じパターンであり、同様な手法で介入効果を見積もると、約5年という結果を得る。

(5) 症例5女;K.H.

図5は55歳から72歳まで、17年以上に渡り追跡した事例であるが、はじめの5年間はHDSは正常であった。65歳ごろにライン1,2の交差が認められ、HDS22点頃の痴呆遅延効果は約5年と判定された。

(6) 症例6女;O.H.

図6は図5とは逆に実測 MRI が MRI 予測曲線よりかなり下にあり、その結果 HDS 実測値に対して予測値が非常に悪い。これはおそらく、保有するリスクは多いものの、かえって以前からよく管理されてきたので、実際の脳障害は軽度で済んでいる可能性が高い。MRI の実測値が予測値を下回り、両曲線が交差したのは遙かに以前であったと推測される。従って本例では観察期間より以前からの予防効果の集積があり、我々の介入の効果はその一部を担うだけのものであったと推定される。前の2症例と同じく、HDS 予測曲線を移動して、22点時での遅延効果を見積もれば8年という数字になるが、これは過大な見積もりで、実態は以前からの努力の集大成と見なすべきであろう。今回の集計にこの数字をそのまま使うのは不适当であるが、正解を得る手段がないので、今回はこのまま使用する。(我々のもたらした効果はおそらくその半分くらいであろう。)

(7) 症例7男;S.H.

図7は65歳の観察当初から MRI 所見は悪く、HDS との乖離が大きかった。概して優秀な人に多く見られるパターンであるが、あるいは MRI では判定できない微妙な脳障害の生じ方に関係するのかも知れない。この

ような事例では、HDS 予測曲線の始まりを、どこかで実測された HDS 曲線に重ねることで、この人固有の能力の低下幅を推定するしかないように見える。HDS22 点くらいでこれを行うと、約4年の痴呆遅延効果があったと見なすことが出来る。

このような、予測値よりも実測値がはるかによいという事例はかなりあり、アルコール過飲歴のある優秀者に多かった。今回採用したデータでもあと2例(症例8,9)がこのパターンで、同じように実測値を用いて処理した。また他の1例(症例10)は図2に似ており、別の1例(症例11)は過去の頭部外傷が関与して、実測 HDS が当初から相当悪い事例であった。この例では、高脂血症などの管理を行ったため、その後の MRI 所見は予想よりも実測所見の方が軽くて済んだ例である。症例12は症例6と、症例3は症例4と類似のパターンであった。

(8)13例のまとめ;

症例9,10でもMRIの予測ライン3がいずれも実測値よりも上に位置してしまい、症例6と同様なパターンであった。それまでの治療効果などが影響しているはずであるが、今回はこれを補正することはできなかった。

表1には最初の7例の平均(4.86 ± 1.46)年と、後半の6例の平均(5.17 ± 1.07)念を別々に示した。13例全体では治療介入で 5.0 ± 1.30 年の遅延効果が得られた。

このうち10例は女性であったので、今回の結果は、主として高血圧・高脂血症・肥満を有する女性について得られた結果であると言える。試しに、我々の標準モデルから同じリスクを持つ60歳の女性について、リスク制御の有無で軽度痴呆化の始まる年齢の違いを計算させたと、69歳から74歳へと5年間延長した。これは今回の結果とほぼ等しいと考えられる。

(9)MRI 所見と HDS の予測値と実測値について

今回は Gradel 以上の所見数の合計をそのままプロットして脳障害の進展を示すラインを得たが、方法の項で述べたごとく、実測値では年齢に対してほぼ直線的に増加する傾向があるのに対し、予測値はあるところから放物線的に(二次関数的に)上昇する傾向がある

ものが多かった。高血圧や高脂血症のある群では、脳障害が本格的に蓄積し始めるところで、このような立ち上がりを示す例が多いのが特徴的であるように思われる(図1, 2)。

高血圧や高脂血症のある者のMRIの実測値が、年齢軸に対して所見数でプロットすればほぼ直線的に上昇する機会が多いことは、本手法の信頼度を高めている。これに対し、HDS 実測値は、予測値の曲線よりもさらにゆっくりと上昇する傾向があるので、両者は交わらないのが常である。むしろ、経過の良好な症例では、HDS のラインが予測ラインから離れていく傾向があり、この両者の乖離幅を治療介入効果と見なせるのではないかという当初の仮説を支持するように思われる。

D. 考察

基本的な問題は、痴呆の長期予防活動がどれほどの効果を上げたのかを確実に証明する方法がなかったと言うことであり、われわれはこの問題に取り組んだ。痴呆化を何年遅らせることができたのかを、個々の症例で証明する方法を開発した。以下ではこの方法論の各ステップの問題点につき補足説明を行う。

(1)生活習慣病の総合的管理

患者に対しては「主要な生活習慣病の総合的管理」を意図したのであるが、実際にこの15年間に行われた治療は個々の例で異なっており、様々な病気が発生するごとに多数の科での治療が行われた例もある。食事指導も、効果を上げた例もあれば、無視されたことも多い。一部の者は血中ビタミン値などが改善されたが、体重には大きな変化のない者が多かった。これらの事情のため、通常の検査データから、介入あるいは治療効果を正確に統制したり標準化することは困難である。

しかし、高血圧・高脂血症・糖尿病・アルコール過飲・不眠・高尿酸血症などに対しては通常の投薬と指導とが行われ、臨床データ上では多くの場合に効果を認めた。血圧、血糖やコレステロール値は多くの事例で

は正常化していた。また、不眠や不安はストレスや高血圧にも大きな影響を与えるので、安定剤や眠剤はほとんどの例で継続投与された。これらの諸薬物の効果が持続したことが、「総合的管理」の中核的な意味であろう。

そして本稿は、これらの総合効果として、痴呆化をどの程度遅らせることが出来たかを、MRI と HDS を中心にして検証・評価したものである。しかし、上でも述べたように対象群の設定がないことから、解析では多くの問題が生じる。

(2)標準モデルの意味と問題点

ロジスティックモデルは、脳障害に対する各リスク因子の寄与の度合いを係数の形で与えるから、任意のリスク群の組み合わせを持つ患者において、性別・年齢などの基礎条件を用いて脳障害と痴呆化の程度を予測できる(1~3)。脳障害の予測値から痴呆の程度を推定する段階では相当な誤差が生じることが困難であり、とりわけ今回示したように、アルコール過飲歴のある患者では予測値と実測値の乖離が追跡当初から大きいことが目立っている。これは、アルコールの生涯飲酒量や高血圧の有無などが正確に把握されていないことに加え、禁酒した後も長年月にわたり通院している者には、体力・精神力共に恵まれた者が多かったからであろう。逆に精神病院に入院歴を有するほどの過飲者では、長年月の追跡は困難であり、再飲酒や通院中断、癌や自殺で死亡した者も多い。

さて、予測モデルを用いれば、リスク管理が十分になされた場合の脳障害の進行も理論的には予測することができる。その方法は、管理開始時点までの脳障害は存在するものとして残し、それ以後の年齢では管理されたリスクはないものと見なして、加齢および残存するリスクだけで蓄積する障害を加算するにすればよいのである(6)。モデルにフィットした標準的な事例のみに限れば、このような“期待値”(痴呆化延期年数)も計算で出すことが出来る。今回の問題は、それが臨床の長期追跡で証明されるかどうかであった。

実際には、高血圧や高脂血症、肥満、糖尿病など、高頻度の生活習慣病を有する者についてはデータも多く、また適切な管理がなされていれば脳卒中などの「非連続な悪化」もごく希にしか生じないため、予測曲線の信頼度は高い。はじめの 7 例(図1~7)はこのような患者群の平均的コースを示すものと言え、ライン 3 と 4 の乖離を治療効果と見なし得よう。その際、昨年度は縦軸に着目して HDS 得点の差を最初と最後に検討したが、これには観察当初から存在する大きな個人差が問題となり、多くの患者を平均すれば有意差は得られなかった。そこで今回は、比較の方法を以下の如く改善した。

(3)長期効果の単純比較の問題点

上述したごとく、昨年度は長期追跡群の多くで、追跡当初から精神機能がリスクに基づく予測値よりも大幅に良好であることが判明した。そして約 12 年後にも平均値では同じ程度の差が維持されていた。これでは治療効果が何であったのかが判然としない。言い換えれば、長期経過がわかること自体が大きなバイアスの上に成り立つ現象であり、このような事例を単純に入口と出口で平均したのでは余り意味がない。しかし長期経過が判明しない事例のデータは利用しようがない。そこで個々の事例の経過を検討して何らかの方法を見いだす必要がある。多くの場合には、MRI 実測値(図1のライン1)と脳障害予測曲線(同、ライン2)との乖離も問題であり、どちらを相手に HDS 曲線(同、ライン4)を比較すべきなのかも簡単には決め難い。

(3)MRI 所見の比較による介入効果判定

図1を例に取れば、MRI 実測値を示すライン1とライン2の乖離幅自体も治療効果の指標として用いることができる。例えば 68 歳頃には 6 ポイントあった乖離幅が、73 歳では 3.5 ポイントに縮まっているが、なお MRI 実測値は平均ラインよりは悪い。

図 3~5 では実測値と予測値が交差することが観察された。図 3 の場合、74 歳では MRI 実測値の方が 4 年ほど良好な状態にあると思われる。この時点での実

測 HDS は、平均予測ラインよりも 5 年ほど良好であり、ほぼ MRI からの推定に合致する。

観測時期によるのであろうが、仮に図1,2は A-1 群、図3~5は A-2 群と呼ぶことにする。図6のパターンは既に交叉が終わったものと見なすことができる。過去の治療によって、実測値が予測値を下回り、良好な経過を取っていると見なせるわけで、痴呆化も 80 歳と、かなり延期できたのではないかと思われる。これを A-3 群とする。

図7の解釈は難しいが、HDS 曲線だけが下に乖離するものを知的機能優秀者として位置づけ、仮に B-1 群としておく。

高脂血症と高血圧とを主たるリスク因子とする第1群の患者層においては、このような比較方法がある程度妥当する可能性が高い。しかしアルコール群をはじめとして他の患者群では MRI 実測曲線が痴呆化の経過をうまく捉え切れていないことも多く、この方法の限界について、まだ結論を得るには至らなかった。アルコール過飲群などの一部では、MRI 所見の悪化にも拘らず、HDS が長く低下しない(痴呆化には至らない)例がしばしばある。これらも知的優秀者と言うことで扱えるのか否かは、検討を要する。

(4) HDS ラインとライン配列パターンを重視した効果判定

A-1~3, B-1 群については上で述べたが、さらにいくつかのパターンが存在する。知的機能がやや低い例、頭部外傷が影響している例、などがある。

これらのことを踏まえた上で改めて考察すれば、数も多く解釈にも無理がないのは A 群の場合である。とりわけ、A-2 群では、MRI 実測値においても治療効果が出ていると解されることから、観測の時期と期間が適切であったと思われる。図3,4の事例では、痴呆化が生じた時点で 4~5 年の遅延効果があったと見なすことは妥当であろう。

A-1 群にも、もう数年観察すれば A-2 群と同じ所見が得られると思われる例もあり(図2)、A-3 群はもう数年観

察を始めるのが早ければ A-2 群となったであろう。

結論として、A 群に入るもの7名を対象として平均 60 歳から介入した場合、「痴呆化遅延効果」は、前述したごとく平均 5.0 ± 1.41 年となった。

(5) HDS ラインの感受性と海馬萎縮; アルツハイマー病についての付言

HDS はむろん、MRI 曲線も、ある程度障害が進行したところで立ち上がる。それまでは「飽和」したままになっており、このことは特に HDS 曲線について当てはまる。HDS 曲線が立ち上がる時点で実際には脳障害はある程度進行しているのであろうが、障害部位により知的機能に反映する度合いが異なる。基底核よりも前頭葉、さらに海馬においては、一カ所の萎縮所見で HDS が大きく低下する。アルツハイマー病が発病すれば、MRI 曲線の変化を上回って HDS 曲線が著明に上昇するが、追跡中にこのような現象が観察された事例はなく、アルツハイマー病患者は当初から痴呆化が観察されたので、今回の検討の対象には含めていない。痴呆化の緩徐な経過途上で海馬の萎縮が現れた例はあるが、いわゆる高齢アルツハイマー型痴呆へ進む者であっても、生活習慣病を持ち、進行が早くなければ本手法は適用できると思われた。ただし、やはり個々の事例の長期データを詳細に検討する必要はある。

(6) 今後の課題

痴呆予測モデルからおよその時期は推定できるとはいえ、正常範囲から痴呆化の過程を実際の症例で追跡するのは予想外に難しく、ちょうどよい時期と条件に遭遇しなければ観察することは出来ない。60 歳から追跡を始めても、15 年後にはまだわずかな機能低下しか生じていない被検者も多く、症例を増やすには忍耐がいる。今回は明確な結果を出すために 60 歳から介入した場合について報告したが、早くから介入すればさらにより結果が得られると単純に期待してよいのだろうか。

すなわち、第 1 の問題として、介入年齢を早めることで、どの程度の効果が見込めるのかを、様々な患者で

実証する問題が残されているが、これはなかなか大変な仕事である。今回用いたモデルから計算すれば、例えば高血圧・高脂血症・肥満の男性に 50 歳で十分な介入を行えば、痴呆化年齢は 67 歳から 73 歳へと約 6 年延期することが出来ると予想される。他方同じ条件の女性で 50 歳から介入すれば、痴呆化年齢は 69 歳から 77 歳へと約 8 年間延長すると予想される。男女で大きな違いが出るので、女性が多かった今回被検者の結果も、男性ばかりにすればさらに小さな効果しか得られなかった可能性がある。男性の場合には、性ホルモンに加えてアルコールなどの影響で、脳や血管系の劣化が女性よりも大きいことが考えられる。いずれにせよ、性や年齢、生活条件などでかなり大きく予後が変化することはほぼ確実なので、これらを逐一厳密に実証することは難しい。

第 2 の問題は、長期間に及ぶ間に、治療が進歩してしまうことである。本研究に着手してから、高脂血症にはスタチン系薬剤が普及し、高血圧には長時間作用型のカルシウム拮抗剤が普及した。このことは自然経過あるいは未治療標準モデルの作成を困難にしている。未治療に近い自然経過は、今はもう古いデータに頼るしか採取し得ないのが現状である。今後は、同じ手法で求めた標準曲線からは、さらに良好な結果が得られると思われるので、よほど新しい治療や予防方法が用いられてからでないと、介入効果は検出しにくくなるだろう。

第 3 の問題は、痴呆化を 5 年程度遅らせることが、どれほどの経済効果を持つのかを検討してみることである。介護施設の費用を仮に年間 500 万円とすれば、一人につき 2500 万円の効果が得られる。生活習慣病の予防費用は、病院ベースで計算しても年間 60 万円程度と思われるので、15 年間では 900 万円の費用で済むとすれば、1600 万円の経済効果が見込まれる。これはむしろその後の費用が同じと仮定しての話であるが、死亡年齢が大きくは変わらないのであればこの効果は生きてくる。果たしてこれが妥当な見積もりであるか否

かは、別に慎重な検討を行うに値する。

E. 結論

高血圧、高脂血症、肥満などの生活習慣病による脳障害のリスクを有する被検者に対して、痴呆予防のために 15 年間の治療的介入を行った。データベースに基づく予測値を基にして治療効果を判定したところ、平均 5.1 ± 1.31 年間は痴呆を遅らせる効果があったと結論された。例えば 60 歳をすぎた頃からでも生活習慣病に総合的な治療介入を行うことで、70 歳前後で痴呆化するはずの患者の痴呆化を、75 歳頃まで遅らせることができることが示された。これは一人当たり 1600 万円の経済効果に相当すると推定された。これだけ長期の介入効果を MRI と直接追跡で実際に証明した仕事は初めてと思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 文献

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
 7. 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
 8. 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
 9. 苗村育郎、菅原純哉;MRIのT2強調画像の意味. Cognition and Dementia 2(4); 327-335, 2003
 10. 苗村育郎、菅原純哉、武村尊生;EPA の減少とMRI上の脳障害の関連および痴呆果的医療技術の確立推進臨床研究事業(分担)総合研究報告書(3カ年のまとめ)「予防の可能性. 厚生科学研究費補助金(効栄養学的介入による痴呆の予防・治療ステム(植木班))p.12-23, 2004

表1 被検者の性別・年齢・追跡期間など

ケース No	性別	リスク因子	開始時年齢	継続期間(年)	痴呆遅延年数	平均値±標準偏差
1.ST	F	HL,HT,OB	59	15.5	4	
2.FA	F	HL,OB,(HT)	60	15.5	3	case1~7
3.W.I	F	HL,HT,OB	59	15	5	5.0±1.41 y.
4.WT	F	HL,HT,OB,DM,CT	62	15	5	
5.KH	F	HL,HT,OB,GBS,CPL	55	16	5	
6.OH	F	HL,HT,OB,DM	67	14	8	
7.SH	M	HL,OB,GBS	65	17	4	
8.KM	F	HT,HYP,HRL	60	14	7	case8~13
9.SK	F	HL,HT,OB,GBS	74	11	4	5.17±1.07 y.
10.TK	F	HL,HT,IHD,CT,TB	74	14	5	
11.ST	M	HL,OB,BT	62	13	5	
12.BJ	M	HL,OB	64	16	6	
13.FK	F	HL,HT,OB,GBS	62	15	4	

全平均 5.0±1.30 y

略号; HL;高脂血症、HT;高血圧、OB;肥満、DM; 糖尿病、CT;白内障、GBS;胆石、
CPL;大腸ポリプ、HRL;難聴、IHD;虚血性心疾患、TB;肺結核、BT;頭部外傷

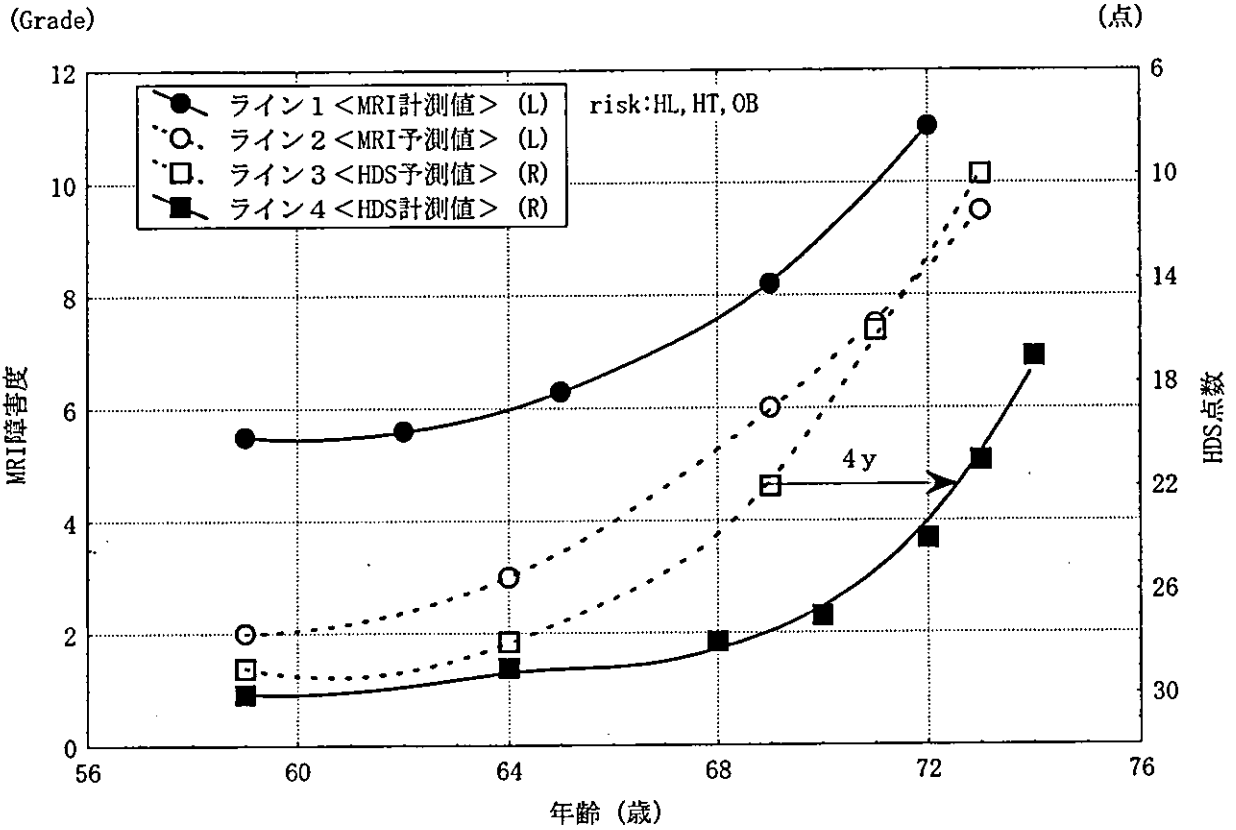


図1：症例1 S.T. <MRI、HDSの長期経過>

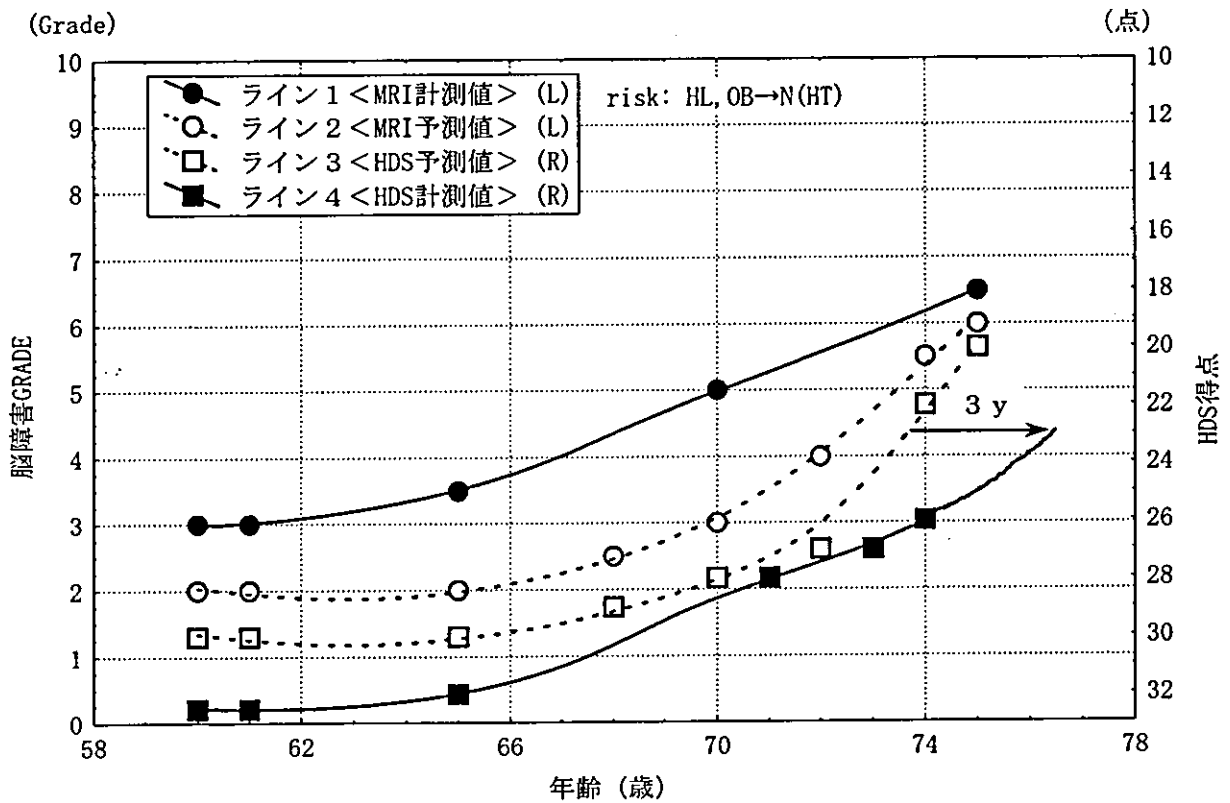


図2：症例2 F.A. <MRI、HDSの長期経過>

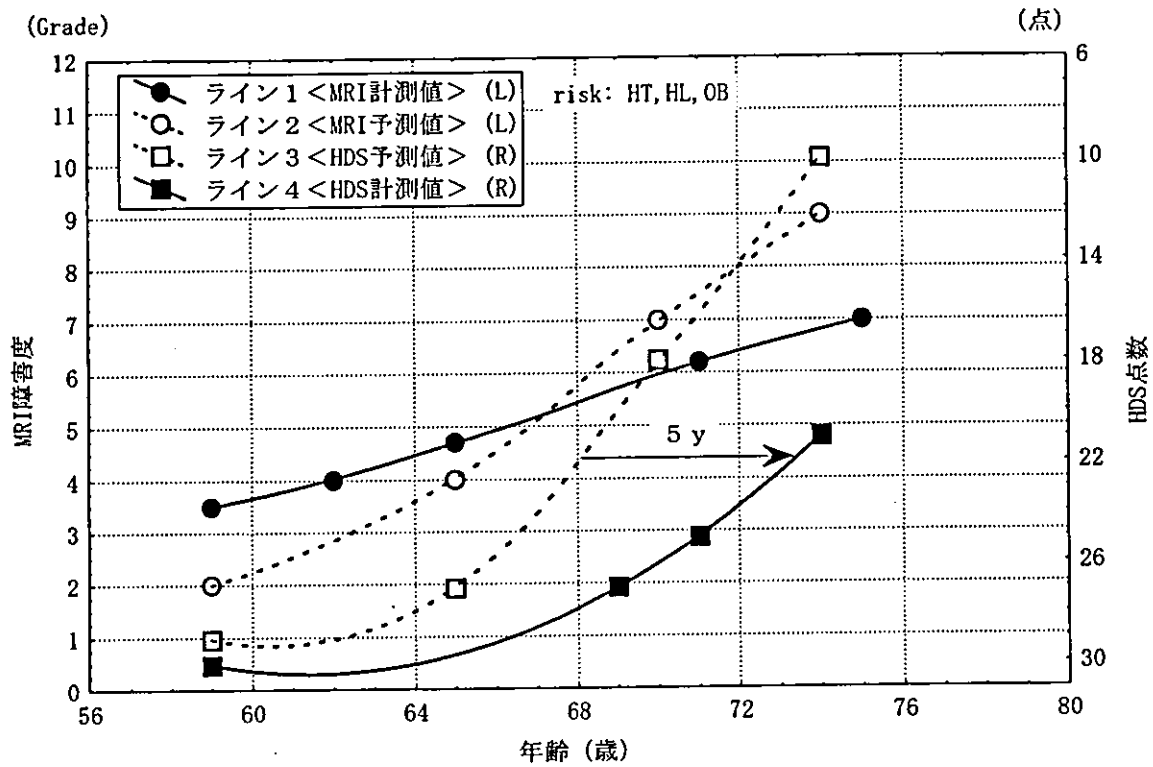


図3：症例3 W. I. <MRI, HDSの長期経過>

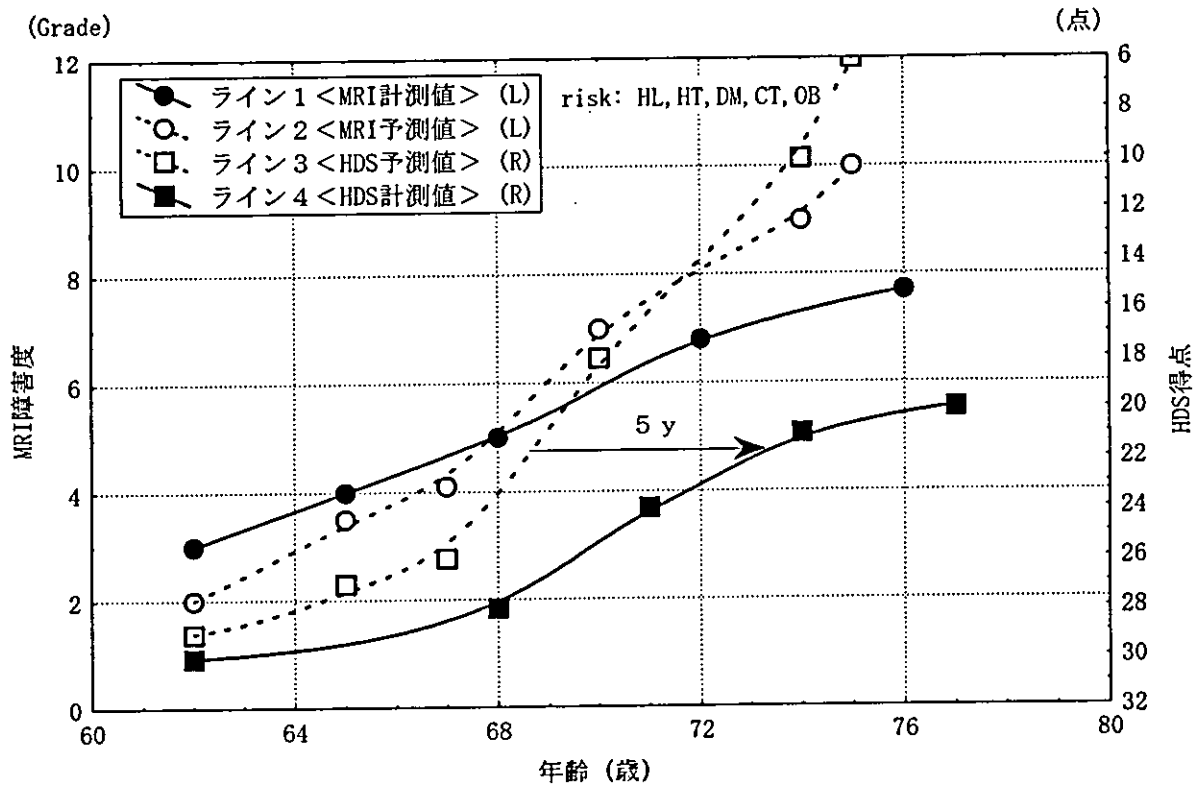


図4：症例4 W. T. <MRI, HDSの長期経過>

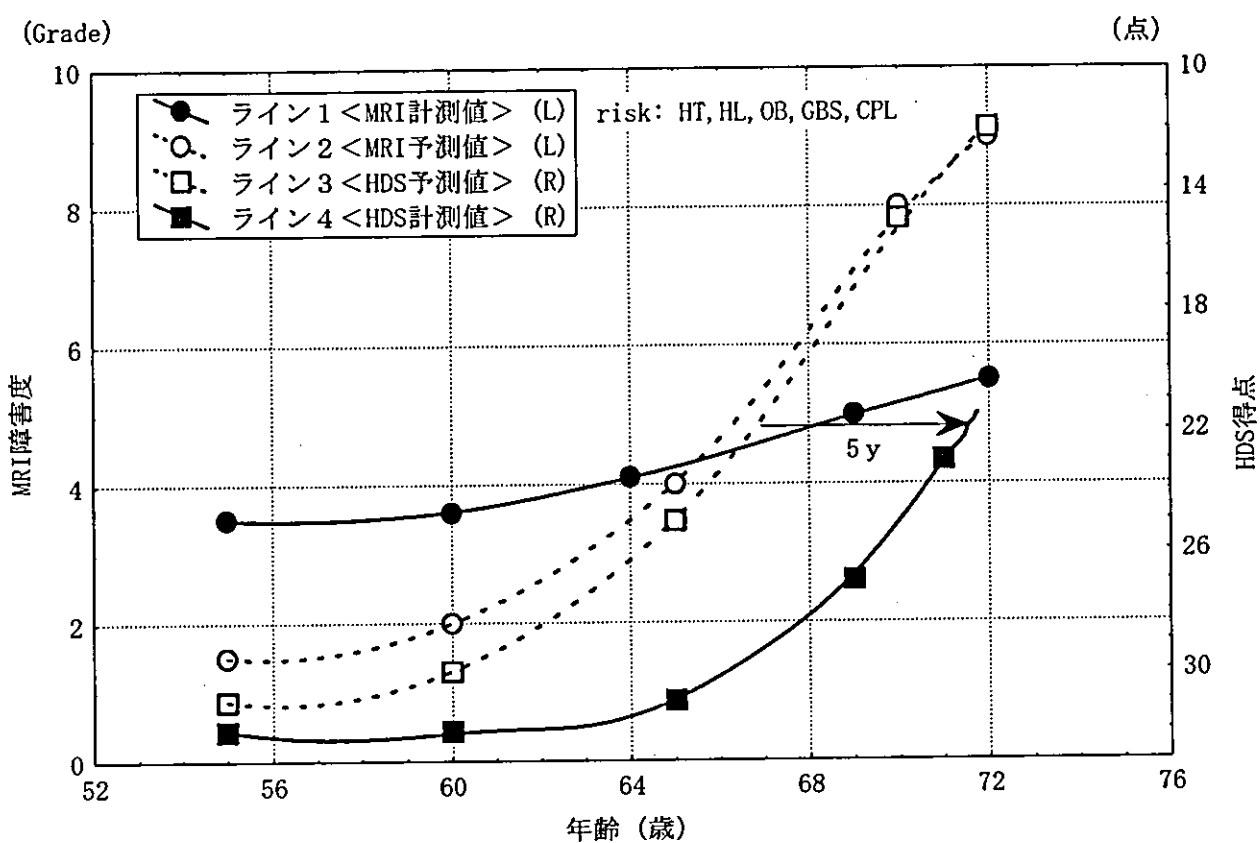


図5 : 症例5 K.H. <MRI, HDSの長期経過>

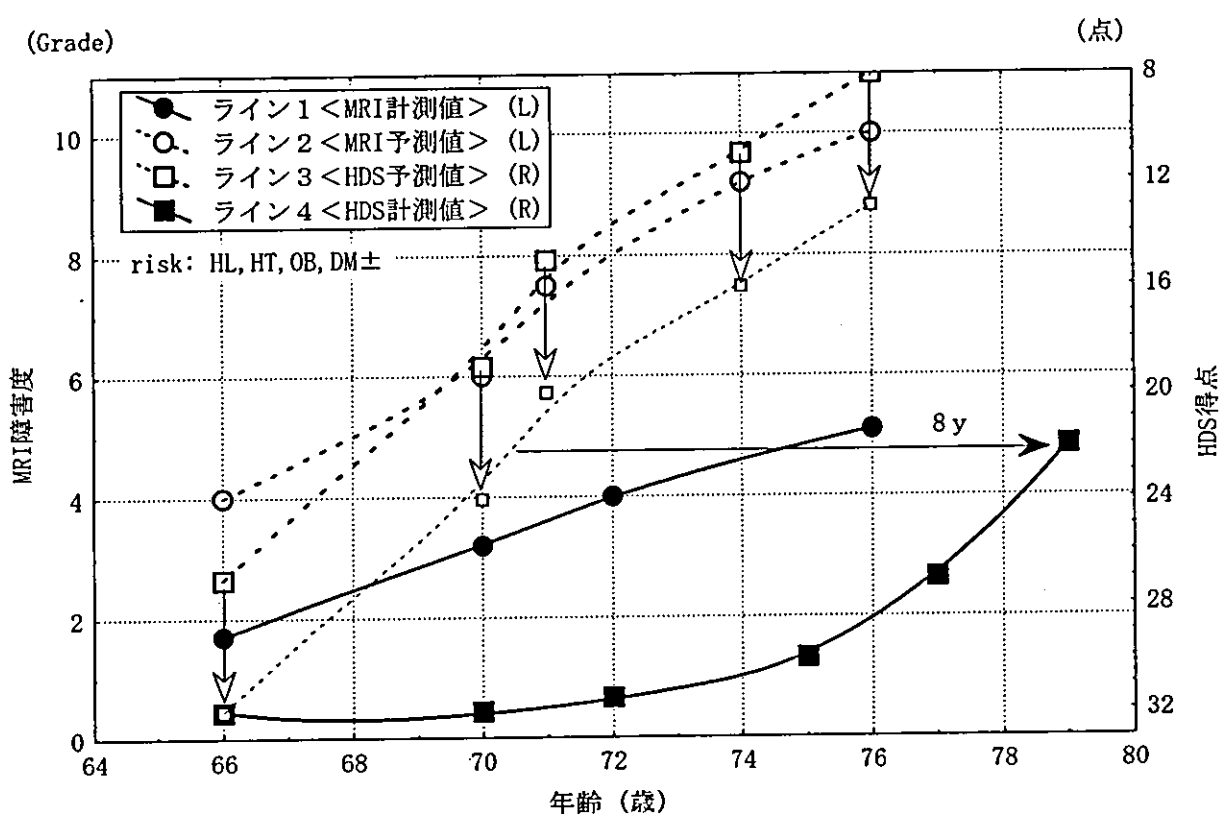


図6 : 症例6 O.H. <MRI, HDSの長期経過>

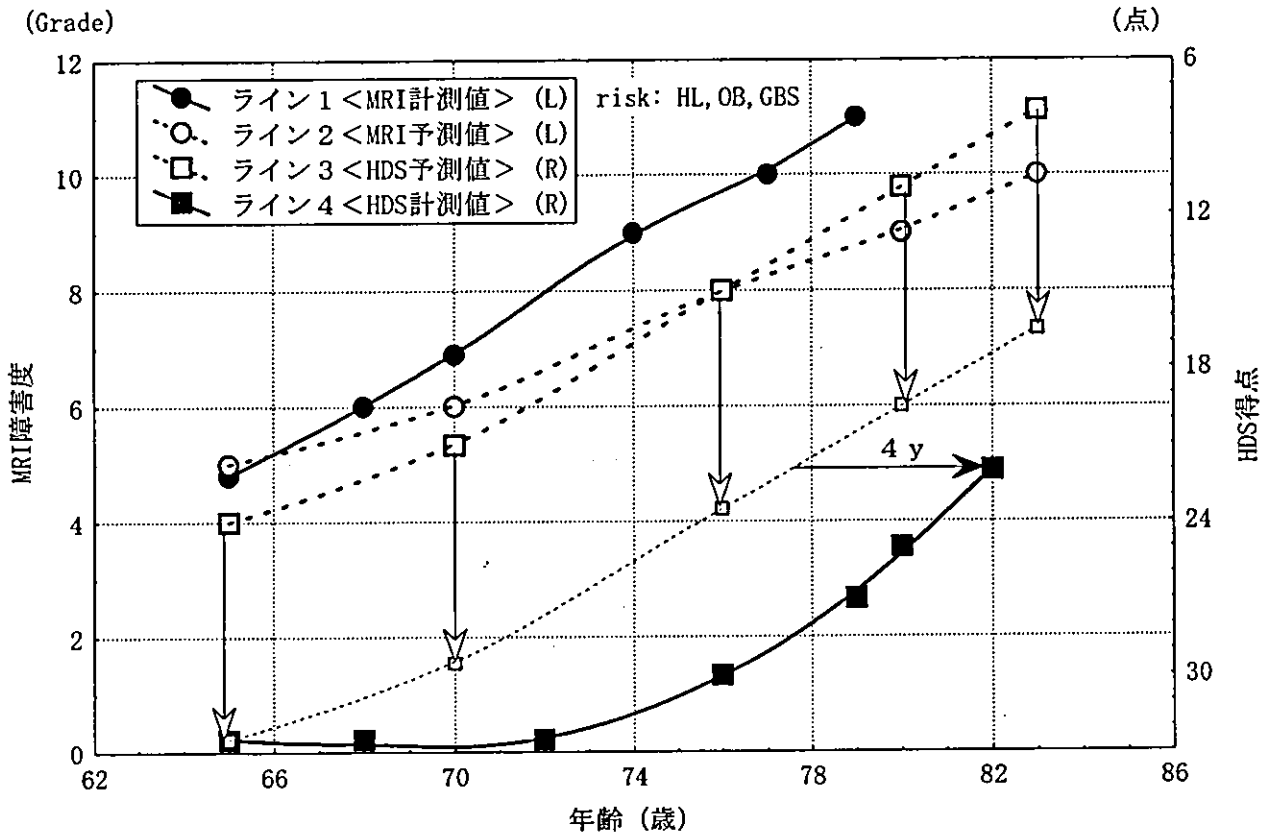


図7 : 症例7 S.H. <MRI, HDSの長期経過>

厚生労働科学研究費補助金(痴呆・骨折臨床研究事業)

「痴呆の予防・治療と食事栄養」

分担研究報告書

食事摂取量と認知機能の推移

分担研究者 須貝佑一

社会福祉法人浴風会 浴風会病院

研究要旨:アルツハイマー病と食事摂取の状況との関係は少しずつ報告されているが、まだ日本における報告は少ないのが現状である。アルツハイマー病の進行を観察しているとある時期から食事摂取量の変化、嗜好の変化など食事摂取に関する問題が出てくるように思われる。そこで食事摂取の変化とアルツハイマー病の経過に何らかの関係があるかどうかについて調査することとした。当施設に入所者している高齢者について、食事摂取量の状況を経時的に調査することにより、摂取栄養素量と認知機能との関連を検討した。また、年2回の血液検査結果をもとに認知症高齢者の食事摂取量(摂取栄養素量)と血液中の栄養素、栄養状態等の関連を調べた。食事摂取量と認知症の進行との関係の一端を明らかにした。

A. 研究目的

アルツハイマー病の発症と進行に関して、食習慣ならびに食事摂取の状況が関与しているとの研究結果が増えつつある。しかし、我が国では、食事とアルツハイマー病の関係について、系統的に研究された報告は未だ少ない。在宅の高齢者はむろんのことすでにアルツハイマー病を発症し、要介護に至ったアルツハイマー病患者についても食事摂取の変化とアルツハイマー病の進行に関する研究は少ない。そこで、高齢者施設に入所者している認知症高齢者について、年2回の血液検査結果をもとに栄養状態を評価するとともに認知症高齢者の食事摂取量(摂取栄養素量)と血液中の栄養素、栄養状態等の関連を調査することとした。

B. 研究方法

平成14年に新規開所した特別養護老人ホームに入所中の高齢者207名(平均入所期間:26.1ヶ月)のうち、7月が誕生月である高齢者8名を対象とした。

調査時期は、平成17年1月とし、調査方法は、ケア

記録からの転記と食事前後の食事摂取量の測定、血液検査の実施とした。食事摂取量(摂取栄養素量)は、1日3食、連続4日間の食事を対象とし、各食の提供量ー残食量を摂取量とし、この摂取量から栄養素量の計算をエクセル栄養君 Ver.3.0を用いて実施した。なお、対象施設における1日あたりの食事摂取エネルギーは1200Kcalである。また、血液検査は朝食前空腹時に1回実施(食事調査後)し、生化学?を検査した。調査項目は、対象者の属性、認知機能、血液検査からTP、Alb、T-cho、栄養素量は4日間の総エネルギー量、ビタミンC、ナイアシン、ビタミンE、ビタミンB₁₂を算出した。なお、認知機能検査はMini-Mental State Examination(MMSE)を用い、臨床心理士1名が検査を施行した。分析方法は統計学的分析を用いた。

C. 研究結果

平成17年1月の時点で、対象となった特別養護老人ホームには172名が入所しており、男性27名、女