

200401339A

厚生労働科学研究費補助金

痴呆・骨折臨床研究事業

痴呆性疾患の介入予防に関する研究
(臨床研究実施チームの整備)

平成16年度 総括研究報告書

主任研究者 朝田 隆

平成17(2005)年 3月

目 次

I. 総括研究報告書

痴呆性疾患の介入予防に関する研究	1
朝田 隆		
（資料1） 結果説明		
（資料2） 介入参加者における認知機能と血清脂質・血算の相互関係 ～初年度における認知機能と血清脂質・血算の相互関係～		
（資料3） 介入参加者における認知機能と血清脂質・血算の相互関係 ～介入開始時とその1年後、2年後との 記憶機能の変化と血清脂質・血算の相互関係－1～		
（資料4） 介入参加者における認知機能と血清脂質・血算の相互関係 ～介入開始時とその1年後、2年後との 記憶機能の変化と血清脂質・血算の相互関係－2～		

I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（痴呆・骨折臨床研究事業）
総括研究報告書

痴呆性疾患の介入予防に関する研究（臨床研究実施チームの整備）

主任研究者 朝田 隆 筑波大学大学院人間総合科学研究科 教授

研究要旨：

痴呆（認知症）性疾患に罹患する高齢者数は増加しつつあるのに実証的な予防法はなく、また予防が実際にどの程度可能かもわかっていない。

予防介入の対費用効果を高めるには、ある地域の住民の全てではなく、痴呆症（認知症）の前駆期にあると判断される人を対象にすべきである。

我々は既に全国の4ヶ所で地域レベルの悉皆スクリーニングから、認知機能の測定結果（約6000名の対象）を総合して全国的に使用できる判定データを作成し、同時に前駆期にある個人を診断した。

利根町では前駆期にある個人を中心に栄養、運動、睡眠に注目した予防介入を行い、経年的に認知機能を評価してきた。またアポリポ蛋白など末梢血中の脂質に注目して認知機能との関係を継続的に検討している。その結果、記憶機能及びうつ気分の改善効果を明らかにした。また中性脂肪が高値の個人において、介入によってこれが低下するとともに記憶機能が改善することを明らかにした。

A. 採択された研究事業での研究概要

主任研究者が茨城で地域レベルの悉皆スクリーニングを行い、痴呆症の前駆期にある個人を診断した。このような前駆期の個人を中心に運動、栄養、睡眠からなる予防介入を行った。

介入対象への継続介入の方法としては、栄養については3月に1度の集会を開き、指導を行った上でサプリメントを配布した。このサプリメントには、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、銀杏葉エキス、抗酸化力の強いリコペンが含まれている。運動と睡眠については1月ごとに集会を催し、運動指導と身体機能評価を行った。

介入群では1年毎に、ファイブコグという集団スクリーニングテストで認知機能を、また Geriatric Depression Scale により主観的な

気分状態を測定した。一方で末梢血中の総コレステロール、中性脂肪、各種のアポリポ蛋白など脂質の測定を行なった。そしてこの結果と認知機能・気分状態との関係を継続的に検討してきた。なお非介入群では初回評価の3年後に認知機能、身体機能、血液・生化学所見などを評価する予定で、現在進行中である。

**B. 採択された研究事業での研究実績
（概要）**

以上に示した介入により、介入群では5つの認知機能領域においては記憶機能が、また主観的なうつ気分が改善することを明らかにした。さらに運動能力・体力の改善が認められた。なお記憶の改善と相関して変化する脂質を探索

した。その結果、中性脂肪が高値の個人において、介入によってこれが低下するとともに記憶機能が改善することが明らかにされた。

(研究内容の詳細)

- ・ 認知機能の測定と血液性化学検査は初回、1年後、2年後に実施している。
- ・ 特に注目した各種の脂質については表に示した。表中の2回目とは1年後、3回目とは2年後の意味である。
- ・ 介入は1年後に開始し、2年後の時点でも8割の参加者が継続していた。
- ・ 認知機能のうち最も重要な記憶と各種脂質の関係を、横断面で検討するとともに縦断的にも検討した。
- ・ 表の見方の基本は表の欄外に示した。mem1-2とは、記憶の検査の成績を初回と2回目と比較した値という意味である。他にも同様。介入が行われた機関に対応する mem2-3 がその効果を判定する上で最も注目される。
- ・ 横断面では、ある時点で相関関係を認めても多くの場合、再現性は乏しかった。
- ・ mem2-3 については、結局、総コレステロール、中性脂肪、アポリポ蛋白 B、アポリポ蛋白 E との相関、逆相関が認められた。
- ・ これらのうち従来からの知見を鑑みると、「4群に分けたときに最も中性脂肪が高いグループでは介入によって値が下がると記憶が良くなる」という結果は合理的なものと思われる。

※ 資料1-4参照

(倫理面への配慮)

- ・ 研究計画は参加する各機関それぞれの倫理委員会により承諾されている。
- ・ 主旨・目的を説明し考えられる不利益や危険性を説明した上でインフォームドコンセントを得ている。
- ・ また疫学研究の倫理指針からの逸脱が無いように努めた。

C. 考察

まず1年間以上介入を維持できたものは、8割余りという高い成績が得られた。そしてサプリメントを始めとする3種介入による記憶機能・運動能力・体力の改善、さらにはうつ症状改善効果が得られた。

テストを繰り返し実施したという学習効果を考慮しても、5つの筋地機能のうち記憶に限って有意な介入効果があるという点が最も注目される。この点が本研究全体において最もポイントになるところから、現在進行中の非介入群における認知機能評価の結果と付き合わせることでより精緻な吟味をする予定である。

また運動能力については筋力や持久力の面で有意な改善が認められた。こうした改善のうちで、とくに認知機能の改善と関係の深いものを明らかにする必要がある。さらに Geriatric Depression Scale (GDS) で評価した主観的なうつ気分と24時間蓄尿した尿中のコルチゾール値の相関が認められたことは、介入効果のメカニズムを考える上で興味深いところである。

D. 健康危険情報

エイコサペンタエン酸は、血栓溶解作用を持つところから、同様の作用を持つ他の薬剤との併用により出血傾向を促進する危険性がある。実際、かかりつけの医療機関でワーファリン、バップアリン等を処方されている例で、本サプリメントを併用したことにより鼻出血を呈した例が3例あった。直ちにサプリメントの服用を中止してもらい、事なきを得ている。

E. その他実施した臨床研究・治験の概要及び実績

該当なし

結果説明

解析1 2

- 「mem 初回で4割」シートより：初回測定時の mem 点数と検査値の関係
 - ・ mem が高い人ほど、 γ -GTP が高い。
 - ・ mem が高い人ほど、尿酸値が高い。
 - ・ mem の最も低い群は、有意にアポリポタンパク A-1 が低い。
 - ・ mem が高い人ほど、アポリポタンパク E が高い。
 - ・ mem が高い人ほど、MCH・MCHCが有意に高い。
 - ・ mem が高い人ほど、血小板数が少ない。

- 「mem 2回で4割」シートより：2回目測定時の mem 点数と検査値の関係
 - ・ mem が高い人ほど、尿素窒素が高い。
 - ・ mem の最も低い群は、有意に LDH5 が低い。
 - ・ mem が高い人ほど、アポリポタンパク B が低い。
 - ・ mem が高い人ほど、MCHCが高い傾向。

- 「mem 3回で4割」シートより：3回目測定時の mem 点数と検査値の関係
 - ・ mem の最も低い群は、有意に LDH が高い。
 - ・ mem が高い人ほど、アポリポタンパク E が低い。
 - ・ mem の最も低い群は、有意に赤血球数が低い。

解析1 3

- 「mem1-2で4割」シートより：初回と2回目測定での mem 点数の変化と検査値の関係
 - ・ mem の変化が良い人ほど、初回の HDL コレステロールが有意に低い
 - ・ mem の変化が最も悪い群は、初回・2回目の尿酸が有意に高い。
 - ・ mem の変化が最も悪い群は、初回の LDH4 が有意に高い。
 - ・ mem の変化が良い人ほど、2回目の LDH5 が有意に低い。

以下についても同様に解釈してゆく

介入参加者における認知機能と血清脂質・血算の相互関係

～初年度における認知機能と血清脂質・血算の相互関係～

(資料2)

解析	motor	att	mem	vs	vf	nan	総コレステロール (T-CHOL)	中性脂肪 (TG)	ALT (GPT)	γ-GT (GTP)	LD (LDH)	尿酸 (UA)	尿素窒素 (BUN)	総蛋白 (TP)	アミロイド A-1	アミロイド B	アミロイド E	LDLコレステロール 上昇量	LDH7/4	LDH1	LDH2	LDH3	LDH4	LDH5	白血球数 (WBC)	赤血球数 (RBC)	血小板数	MCV	MCH	MCHC	VLDL					
12-1 mem初回で4群	H	H		H	H	H				H	L(4)	H(4)			H(1)							H(4)														
12-2 mem2回で4群	H	H		H	H	H							H			L							L(1)													
12-3 mem3回で4群	H	H		H	H	H					L(1)					L									H(1)											

凡例	解析12	motor	att	mem	vs	vf	nan	総コレステロール (T-CHOL)	中性脂肪 (TG)	ALT (GPT)	γ-GT (GTP)	LD (LDH)	尿酸 (UA)	尿素窒素 (BUN)	総蛋白 (TP)	アミロイド A-1	アミロイド B	アミロイド E	LDLコレステロール 上昇量	LDH7/4	LDH1	LDH2	LDH3	LDH4	LDH5	白血球数 (WBC)	赤血球数 (RBC)	血小板数	MCV	MCH	MCHC	VLDL						
	初回のmem点数が 高い群ほど初回の 検査値が	H		memの点数で4等分したところ、点数の低い群に比べて高い群は○○○が高くなる傾向がある。																																		
	(2回目、3回目も同じ)	H(4)		memの点数で4等分したところ、点数の最も高い群のみが○○○が高い傾向にある。																																		
		H(1)		memの点数で4等分したところ、点数の最も低い群のみが○○○が低く、他の群はそれに比べて○○○が高い傾向にある。																																		
		L		memの点数で4等分したところ、点数の低い群に比べて高い群は○○○は低くなる傾向がある。																																		
		L(4)		memの点数で4等分したところ、点数の最も高い群のみが○○○が低い傾向にある。																																		
		L(1)		memの点数で4等分したところ、点数の最も低い群のみが○○○が低く、他の群はそれに比べて○○○が高い傾向にある。																																		

VLDL=総コレステロール(HDLコレステロール) (?)

介入参加者における認知機能と血清脂質・血算の相互関係

～介入開始時とその1年後、2年後との記憶機能の変化と血清脂質・血算の相互関係～1～

(資料3)

年齢	性別	測定回数	認知機能 (mem)	血清脂質 (mod)	血算 (ast, alt, gpt)	LDH (LDH)	尿酸 (UA)	総蛋白 (TP)	血清蛋白 A-1, B, E	LDL-C	LDL-C / HDL-C	LDH4	LDH5	白血球数 (WBC)	血小板数 (PLT)	赤血球数 (RBC)	HbA1c	MCHC	MCH	MCV	平均赤血球容積 (MPV)	血小板数 (PLT)	白血球数 (WBC)	赤血球数 (RBC)	血小板数 (PLT)	赤血球数 (RBC)			
13-3A	13-3A	初回	L																										
		2回目	L				L(1)			L		L(1)	L(1)				L					L(4)			L				
		2回目	H				L(1)																						
		2回目	H(1)				H(1)			H		H(4)																	
		3回目	H(1)				H(1)			H		H(4)																	
		3回目	H				H			L		L(1)																	
13-3B	13-3B	初回	L																										
		2回目	H				L																						
		2回目	H				H(1)			H		H(4)																	
		3回目	H				H(1)			H		H(4)																	
		2回目	L				L																						
		3回目	H				H			L		L(1)																	
13-3C	13-3C	初回	L																										
		2回目	H				L																						
		2回目	H				H(1)			H		H(4)																	
		3回目	H				H(1)			H		H(4)																	
		2回目	L				L																						
		3回目	H				H			L		L(1)																	

凡例 解析13 初回と2回目のmemの点数の増加で4等分したところ、初回または2回目の点数の増加が高い(低下)群に比べて増加が高い(増加)群は (2回目と3回目、初回と3回目も同じ) H(4) L L(4) L(1) も同じ

初回と2回目のmemの点数の増加が多い群ほど初回 または2回目の検査値が (2回目と3回目、初回と3回目も同じ) H(4) L L(4) L(1) も同じ

介入参加者における認知機能と血清脂質・血算の相互関係

～介入開始時とその1年後、2年後との記憶機能の変化と血清脂質・血算の相互関係～2～

(資料4)

項目	検査項目	検査値	検査項目	検査値	検査項目	検査値	検査項目	検査値	検査項目	検査値	検査項目	検査値	検査項目	検査値	検査項目	検査値	検査項目	検査値	検査項目	検査値	検査項目	検査値		
14-1	mem1-2で4割 ※※		ALT (GPT)	L	LD (LDH)		AST (GOT)	L(4)	LDL-C (LDL-C)		UA (UA)		LDL-C (LDL-C)		LDL-C (LDL-C)		LDL-C (LDL-C)		LDL-C (LDL-C)		LDL-C (LDL-C)		LDL-C (LDL-C)	
14-	mem2-3で4割 (変化値) ※※と同じ 変化値で分割		ALT (GPT)		LD (LDH)		AST (GOT)		LDL-C (LDL-C)		UA (UA)		LDL-C (LDL-C)		LDL-C (LDL-C)		LDL-C (LDL-C)		LDL-C (LDL-C)		LDL-C (LDL-C)		LDL-C (LDL-C)	
2A			ALT (GPT)		LD (LDH)		AST (GOT)		LDL-C (LDL-C)		UA (UA)		LDL-C (LDL-C)		LDL-C (LDL-C)		LDL-C (LDL-C)		LDL-C (LDL-C)		LDL-C (LDL-C)		LDL-C (LDL-C)	
14-	mem1-3で4割 (変化値) ※※と同じ 変化値で分割		ALT (GPT)	H	LD (LDH)		AST (GOT)	L	LDL-C (LDL-C)		UA (UA)		LDL-C (LDL-C)		LDL-C (LDL-C)		LDL-C (LDL-C)		LDL-C (LDL-C)		LDL-C (LDL-C)		LDL-C (LDL-C)	
3A			ALT (GPT)		LD (LDH)		AST (GOT)		LDL-C (LDL-C)		UA (UA)		LDL-C (LDL-C)		LDL-C (LDL-C)		LDL-C (LDL-C)		LDL-C (LDL-C)		LDL-C (LDL-C)		LDL-C (LDL-C)	
14-1	mem1-2で4割 (※※と同方向)		ALT (GPT)	H	LD (LDH)		AST (GOT)	L(4)	LDL-C (LDL-C)		UA (UA)		LDL-C (LDL-C)		LDL-C (LDL-C)		LDL-C (LDL-C)		LDL-C (LDL-C)		LDL-C (LDL-C)		LDL-C (LDL-C)	
14-	mem2-3で4割 (人数) 人数が4等分に なるように4分割		ALT (GPT)		LD (LDH)		AST (GOT)		LDL-C (LDL-C)		UA (UA)		LDL-C (LDL-C)		LDL-C (LDL-C)		LDL-C (LDL-C)		LDL-C (LDL-C)		LDL-C (LDL-C)		LDL-C (LDL-C)	
2B			ALT (GPT)		LD (LDH)		AST (GOT)		LDL-C (LDL-C)		UA (UA)		LDL-C (LDL-C)		LDL-C (LDL-C)		LDL-C (LDL-C)		LDL-C (LDL-C)		LDL-C (LDL-C)		LDL-C (LDL-C)	
14-	mem1-3で4割 (人数) 人数が4等分に なるように4分割		ALT (GPT)	H(1)	LD (LDH)		AST (GOT)	L	LDL-C (LDL-C)		UA (UA)		LDL-C (LDL-C)		LDL-C (LDL-C)		LDL-C (LDL-C)		LDL-C (LDL-C)		LDL-C (LDL-C)		LDL-C (LDL-C)	
4B			ALT (GPT)		LD (LDH)		AST (GOT)		LDL-C (LDL-C)		UA (UA)		LDL-C (LDL-C)		LDL-C (LDL-C)		LDL-C (LDL-C)		LDL-C (LDL-C)		LDL-C (LDL-C)		LDL-C (LDL-C)	

凡例 解析14 初回と2回目のmem点数の増加が多い群ほど初回と2回目の検査値の増加が H 初回と2回目のmem点数の増加で4等分したところ、初回または2回目の点数の増加が低い(低下)群に比べて増加が高い(増加)群は ○○○の値が増加する傾向がある。

初回と3回目、初回と4回目も同じ H(4) L L(4) L(1) 同値

VLDL=総コレステロール+LDLコレステロール (?)