

厚生労働科学研究研究費補助金

長寿科学総合 研究事業

痴呆の予防・治療と食事栄養

(H16-痴呆・骨折-002)

平成17年度 総括・分担研究報告書

1/2冊

主任研究者 植木 彰

平成18(2006)年 4月

H17 年度目次

総括・分担研究報告書 1/2冊

I. H17 年度総括研究報告

- 痴呆(認知症)の予防・治療と食事栄養 1
植木 彰

II. H17 年度分担研究報告書

1. 地域在住一般住民の認知機能、栄養調査、脂肪酸分析に関する研究 6
山下 一也
2. 予後予測に関する食事栄養学的研究 18
宮永 和夫
3. 鳥取県大山町における調査結果報告 21
中島 健二
4. 栄養素・食品群摂取量とMMSEとの関連に関する横断研究 24
佐々木 敏
5. 痴呆(認知症)の予防・治療と食事栄養 30
大塚 美恵子
6. 食事指導による赤血球膜脂肪組成の改善効果の3年間の検討 35
苗村 育郎
7. 食事摂取量と認知機能の推移に関する研究 43
須貝 祐一
8. オメガ3系統長鎖不飽和脂肪酸がアルツハイマー病脳病理に 47
およぼす影響の研究
池田 和彦
9. 痴呆の予防・改善に関する実験学的研究 50
橋本 道男

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

厚生労働科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業)

「痴呆の予防・治療と食事栄養」

平成17年度総括研究報告書

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

研究要旨

食事栄養と認知症、認知機能との関連を調査し、次の結果を得た。①横断的研究では、血清ホモシステイン濃度が認知機能と逆相関することが複数の地域で認められた。しかし、地域住民においては、ある特定の食品、栄養素と認知機能との関連は見られなかった。②縦断研究では、経年調査で認知機能が改善した群は悪化した群に比して蛋白質、n-3系脂肪酸、魚介類摂取量が有意に高かった。また改善群は悪化群に比して、総摂取エネルギー、野菜の摂取が多く、栄養素的にも総脂肪酸、コレステロール、亜鉛などの微量元素などすべての食品と栄養素を満遍なく摂取していた。③介入研究では、アルツハイマー病患者に対する魚、野菜の摂取、総摂取エネルギーの適正化による栄養介入は認知機能を30ヶ月間維持させ、非介入群の認知機能の自然経過による低下との差が有意であった。介入においては食事指導に対する遵守が重要であった。アルツハイマー病患者の約8割は糖尿病、高脂血症、高インスリン血症のいずれかを持っており、病態に応じた個別の栄養学的介入が必要である。介護施設の入居者における栄養管理に関しては今回結論は得られなかったが、死亡例や重篤な疾患発症者をも含めた縦断研究が必要である。

食事を中心とした栄養介入は認知症の予防や治療に有力であり、安全かつ理にかなっている。一方、認知症に対する非薬物療法には、運動、栄養、脳への刺激の3つが必要であり、予防・治療のための総合的プログラムの中に栄養を位置づけることが今後ますます重要になる。また、地域、医療機関、介護施設での栄養指導方法を確立することも必要になってくる。

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

苗村育郎：秋田大学保健管理センター 教授・所長

宮永和夫：群馬県こころの健康センター 所長

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

須貝祐一：社会福祉法人浴風会 認知症介護研究・
研修東京センター 研究部長

山下一也：島根県立看護短期大学看護学科 教授

佐々木敏：独立行政法人国立健康・栄養研究所
栄養所要量策定企画・運営担当 リーダー

池田和彦：財団法人東京都医学研究機構・東京都精神
医学総合研究所 副所長

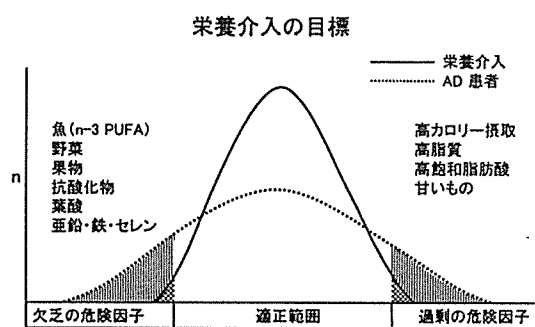
橋本道男：島根大学医学部環境生理学教室・助教授

A. 研究目的

最近、欧米を中心に栄養素摂取量と認知機能との関連が調べられ、いくつかの栄養素が明らかにされてきている。まとめると、①B群ビタミン類、②ビタミンC、ビタミンE、カロテノイドなどの抗酸化栄養素類、③ホモシステイン関連栄養素(葉酸、ビタミンB6、ビタミンB12)、④ある種の脂肪酸類(特に、魚介類由来の長鎖n-3系脂肪酸)、⑤微量元素類

(亜鉛、鉄、セレン)である。また、アルツハイマー病に限定してみても、やはり魚と野菜・果物の摂取が予防因子であり、飽和脂肪酸、総脂質の摂取過剰が危険因子であることが報告されている。さらには、いずれの栄養素も食事として摂取することが重要で、サプリメントとして与えても効果がないだけでなく、認知機能の悪化を促進するとの結果も出されている。また、最近、特に亜鉛、鉄、セレンなどの微量栄養素の重要性が認識されてきたが、これらは加工食品では含有量が少なくなることがわかっている。したがって自然な食品を中心としたアプローチがもっとも安全でかつ理にかなっていると考えられる。

下図は以上の知見をもとに考えうるアルツハイマー病に対する栄養介入の目標を表したものである。



しかし、わが国ではいままで食事栄養と認知症に関する調査報告がなかった。いうまでもなく日本人と欧米人とでは遺伝的背景、食習慣が異なるため、欧米の成果をそのまま日本人に当てはめるには問題点が多い。このためどうしても日本人のデータが必要になってくる。

本研究班では、食事栄養がアルツハイマー病や高齢者の認知機能障害にいかに関連しているか、どのような食事パターンが認知機能の維持につながるか、どのような栄養指導を行うことが認知機能の低下の阻止ないしは改善につながるかを調べる目的で、横断研究、縦断研究、介入研究を行った。さらには、

最近アルツハイマー病とメタボリックシンドロームとの関連が注目されており、アルツハイマー病の背景にある糖・脂質代謝異常の実態についても検討を加えた。

B. 研究方法

全国6箇所の地域で調査を行った。このうち新潟県、鳥取県、島根県では地域横断・縦断研究、秋田県、埼玉県では病院での介入研究、東京都では介護施設での横断研究を担当した。食事栄養調査は地域住民においては、すでに評価の定まっている自記式食事歴法質問票 (Self-administered diet history questionnaire: DHQ) を用い、介入研究においては4日間の実際に摂取した食事メニューを介護者に記載してもらった。認知機能検査は Mini-mental State Examination (MMSE) あるいは改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) を用いた。血液検査としては空腹時血糖、ヘモグロビン A1C、75グラム糖負荷試験による糖代謝異常 (糖尿病、高インスリン血症) の有無、脂質代謝異常 (コレステロール、中性脂肪) の有無を検討する他に、特殊検査として血中ビタミンC、ビタミンE、総ホモシステイン、および赤血球脂肪酸分析を行った。介入研究における栄養指導は、野菜 (1日3回)・果物 (1日1回) の摂取、魚の摂取 (1日1回)、総摂取エネルギーの適正化、甘いものの制限を基本とした。栄養介入は個別指導を基本とし、遵守度を評価した。介護施設では残食を秤量し正確な摂取量を求めた。また、認知機能と MRI 画像との相関についても検討した。

(倫理面での配慮)

本研究は自治医科大学疫学研究倫理審査委員会にて承認された後より実施された。

また、介入研究参加者の患者、家族より文書による同意を得た。

C. 結果と考察

1 横断研究

島根県では、海岸部、中山間部、離島の3地区を選び、脳血管障害の既往のない一般住民274名の認知機能と赤血球膜脂肪酸とを比較したところ、HDS-Rで見る計算能力は赤血球膜脂肪酸のエICOSAペンタエン酸(EPA)濃度、ドコサヘキサエン酸(DHA)対アラキドン酸(AA)比、EPA/AA比とは有意の正相関($p<0.005$)を示し、AAとは有意の負相関($p<0.001$)を示した。すなわち魚油は軽度ながら認知機能を高めることに貢献している。また、血中総ホモシステインと認知機能は逆相関した。

鳥取県では血中ビタミンCがMMSEと正の相関を示し、総ホモシステインとは負の相関を示した。また、ビタミンE濃度も認知機能に相関する傾向があった。

認知機能に関連する要素はきわめて多く、本当に食事栄養に関連するかどうかを決定することはきわめて困難である。この困難を克服するために、佐々木は新潟県のデータをもとに、交絡因子(年齢、性別、喫煙、運動習慣)の影響を排除して解析した。MMSEのカットオフ値を24点、26点のいずれにおいても、認知機能のよい群と悪い群とに摂取栄養素の差はなかった。

横断研究の結果では、一般住民の場合には抗酸化物と魚油(野菜と魚)の重要性がある程度推定されたが、その効果はわずかなものである。一般に認知機能と食べ物とは相関しない。つまり、飽和脂肪酸が悪いからといっても、よほど飽和脂肪酸を食べ続ける限りは飽和脂肪酸自体が認知機能には関係しない。横断研究では「因果関係の逆転」が起こる可能性があり、縦断研究の結果がどうしても必要である。

埼玉県では、高齢者のエネルギー需要を個別に体重および身体活動レベルでそう摂取エネルギーを評価したところ、認知症患者の95%はエネルギー摂取

過剰で、このうち高脂血症が29%、糖尿病でない高インスリン血症群が32%、糖尿病が12%に認められ、脂質・糖代謝が正常だったのは22%に過ぎなかった。動物実験では断食による摂取エネルギーの制限が寿命を延長させることが明らかにされている。しかし、これを人間にそのまま当てはめることができるかどうかは不明である。後述の縦断研究の結果で明らかのように、認知機能が改善する群はすべての食品をまんべんなくよく食べ、よく動いているという点である。アルツハイマー病患者の中には総摂取エネルギーの大半を甘いものと油もので摂っている場合があり、しかも運動不足が加わっている。したがって、摂取エネルギーの問題では運動との関係および食品の中身の問題が重要ということになる。

東京都における老健施設での検討では、アルツハイマー病でMMSEの低い群は高い群に比してほとんどすべての栄養素の摂取が多いという一見矛盾するような結果が得られた。この場合も総摂取エネルギーを考慮しないと解釈を誤る。食行動を分析すると、認知機能が低い群ほど全量摂取し、得点の高い群ほど個人の好みも反映されて残食が多いことが推定されている。この施設では毎日の食事総エネルギーを約1400kcalになるよう調節されているので、過食による悪化は否定される。この施設では、1年で約20%の入所者が死亡または重篤な疾患に罹患して入院のために退所する。したがって、これらの脱落例が低栄養状態にあったか否かなどについての前向き調査も必要となる。

2 縦断研究

島根県では、2年連続受診者96名で検討した。HDS-Rの1年間の変化を改善群(2-6点増加、29名)、不変群(1点以内、48名)、悪化群(2-6点減少、19名)に分けて検討したところ、改善群のほうが悪化群に比べて蛋白質、n-3系脂肪酸、魚介類摂取量が有意に高かった($p<0.05$)。また改善群は悪化群に比

して、摂取総エネルギー、野菜の摂取が多く、栄養素的にも総脂肪酸、コレステロール、亜鉛などの微量金属などすべての食品と栄養素を満遍なく摂取していることが明らかになった。

新潟県では地域住民231名の知能検査の経年変化を追跡し、認知機能の不変・改善群と悪化群とを比較したが、栄養学的に有意な予測因子は見出せなかった。鳥取県では、259名（男83名、女176名、平均年齢68.2歳）を対象とし、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行い、MMSEの追跡検査を行った。平均追跡年数は1.9年であった。認知機能の改善群（ >1 点/年）、不変群、悪化群（ <-1 点/年）を比較したところ、MMSEの悪化と関連したのは年齢（ $p<0.01$ ）、中性脂肪低値（ $p<0.05$ ）であった。認知機能の増悪因子として加齢、脂質代謝障害の関与が示唆された。

平成16年度までの当研究班では縦断研究の結果が得られていなかったことより、諸外国の調査研究に比して説得力に欠けるものであったが、今回、抗酸化ビタミンと魚油の摂取が認知機能の維持に関連することを示す結果がはじめて得られた。しかし、調査地域によって結果がまだ一定しておらず、地域による食品（特産品）の違いなど複雑な因子が入っており今後さらに検討を要する。

3 介入研究

埼玉県では、最も効率の良い栄養学的介入法の確立を目標にした。初診患者ではまず総摂取カロリー、血液検査による糖・脂質代謝の状態を把握することが重要で、認知症患者127例のうち95%（121例）がエネルギー摂取過剰で、エネルギー摂取過小は5%（7例）だった。前者のうち、高脂血症が29%に、糖尿病が12%に、糖尿病でない高インスリン血症が32%に認められ、アルツハイマー病の大部分に糖・脂質代謝異常があることが明らかになった。方法で

述べた栄養指導を行ったところ、栄養指導遵守群27例は30ヶ月間介入開始時の認知機能を維持ないしは改善し、30ヶ月の段階で非遵守群37例に比較してMMSE得点差が $+2.2$ 対 -3.0 （ $p<0.05$ ）と有意に高かった。さらに非遵守例の認知機能の推移は自然経過群と差はなく、栄養介入においては食事指導を遵守するかどうか最も大きな要素となることが明らかになった。平成16年度の報告では、重症例と軽度認知障害（MCI）例では食事介入はあまり効果がないと報告したが、介入群を遵守群と非遵守群に分けて解析すると、重症度に関係なく、効果があることが明らかになり、早期介入への期待が出てきた。

秋田ではMCI患者群14名を対象として、栄養士による一年半の栄養学的介入のあと、主治医による1年半の指導が、赤血球膜の脂質組成に与える影響を確認したところ、栄養士の指導が終わっても、DHAを中心として、 $n-3$ 系不飽和脂肪酸の低下は維持されており、 $n-6/n-3$ 比はさらに低下する傾向を示した。秋田では野菜の摂取は長くは続かず、ビタミンCやビタミンB12の増加はみられなかった。これらの症例では介入時点の認知機能を維持した。高脂血症や脂肪酸のアンバランスに関連する認知症に対しては、食事指導による予防が期待される。

4 基礎研究

池田はアルツハイマー病にみられる記憶障害やうつ状態の原因は、海馬神経細胞の障害である可能性が高いことより、EPAあるいはDHAが海馬神経細胞の新生および分化を促進するかどうかを培養レベルで調べた。EPAおよびDHAはそれぞれ細胞毒性を有していたが、抗酸化剤を添加したところ、細胞毒性は消失し、培養細胞の突起の延長総距離を対照に比して有意に増やすことが明らかになった。

橋本は、緑茶カテキンはADモデルラットの空間認知機能障害を軽減し、海馬・大脳皮質の過酸化脂質と活性酸素種（ROS）を有意に低下させることを見

出した。また、DHA 添加神経幹細胞では、無添加細胞に比べて、分化誘導能、神経軸索伸長能、ならびにアポトーシス抑制作用が有意に増加していることを見出した。認知症の予防に魚油とポリフェノールの摂取が有効であるとの欧米での疫学調査の結果に合致する結果であった。

D. 健康危険情報

特になし

E. 研究発表

論文発表

なし

学会発表

1. Ueki A, Otsuka M, Sato T, Sasaki S. : Nutritional approach for prevention and treatment of Alzheimer's disease – The Japanese Study-. International Academy Nutrition and Aging (IANA) Symposium on Nutrition & Alzheimer's Disease. 2005. 5. 6-8, Saint Louis. (Proceedings) J Nutrition Health Aging 8: 432, 2005
2. Ueki A, Otsuka M, Sato T, Sasaki S : Dietary approach for improving or maintaining cognitive functions in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment 3rd Annual Congress International Academy on Nutrition and Aging 2005. 5. 6-8 St Louis
3. Hashimoto M, Haque MA, Yamashita K, Tanabe, Osamu Shido O, Ueki A. Effects of n-3 fatty acid on impairment of spatial cognition learning ability in amyloid b-infused rats. 2005. 5. 6-8, Saint Louis. (Proceedings) J Nutrition Health Aging 8: 432, 2005
4. Otsuka M, Sasaki S, Ueki A. Chronic water depletion in patients with Parkinson's disease: 2005. 5. 6-8, Saint Louis. (Proceedings) J Nutrition Health Aging 8: 432, 2005
5. 大塚美恵子、佐藤敏子、植木 彰: 痴呆患者に対する栄養学的介入の改善効果. 第46回日本神経学会総会 2005.5.12-14、鹿児島 臨床神経学 45, 1032, 2005
6. Otsuka M, Murayama T, Ueki A: Orthostatic headache caused by spontaneous cerebrospinal fluid leak. 12th Congress of the International Headache Society 2005. 10. 9-12, Kyoto
7. Ueki A, Otsuka M, Sato T, Sauvaget C : The Japanese diet trial for person with Alzheimer's disease: proper nutrition can slow progression of AD. 2005 Boston Alzheimer's Symposium 2005. 10. 20-21, Boston
8. 橋本道男、片倉賢紀、ハク・アブドウル、山下一也、紫藤 治、原 征彦、植木 彰: 認知症予防と機能性食品 (特にDHA・EPAと緑茶カテキン) . 第3回日本予防医学会 2005. 12. 10-11、宇部

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

「痴呆の予防・治療と食事栄養」

分担研究報告書

地域在住一般住民の認知機能、栄養調査、脂肪酸分析に関する研究

分担研究者 山下 一也 島根県立看護短期大学看護学科 教授

研究要旨

島根県の海岸地域、中山間地域、離島の 3 地区において、地域在住一般住民を対象に認知機能、食事栄養調査、脂肪酸分析の関連について横断調査および 1 年間の縦断調査をした。対象は 2004 年 8 月と 2005 年 8 月 9 月に「物忘れと栄養、脂肪酸分析に関する研究」検診に参加した地域在住一般住民で、横断調査は 2005 年検診参加者 286 名、縦断調査は 2 年連続検診参加者 95 名で、今回の解析を行った。認知機能は改訂長谷川式簡易知能スケール(HDSR)、食事栄養調査は自記式食事歴法質問票で測定した。

HDSR 下位項目のうち計算の項目と赤血球膜脂肪酸 EPA, DHA/AA, EPA/AA とは有意の正相関($p < 0.005$)、AA とは有意の負相関($p < 0.001$)を示した。HDSR の 1 年間の変化により、改善群(2-6 ポイント増加)29 名(平均年齢 72.2 歳)、不変群(1 ポイント以内)47 名(72.5 歳)、悪化群(2-6 ポイント減少)19 名(72.7 歳)の 3 群に分け比較検討したところ、初年度の脂肪酸の比較では、3 群間で有意差を認めなかったものの、食事栄養の比較では、蛋白質、n-3 系脂肪酸、魚介類、調味料の項目において、改善群が悪化群に比べてそれぞれの摂取量が有意に高値であった($p < 0.05$)。

魚介類の摂取は認知機能低下の進行を遅らせる可能性があると思われる。

分担協力者

加藤節司：医療法人仁寿会 加藤病院院長
井山ゆり：島根県立看護短期大学看護学科
助手
片倉賢紀：島根大学医学部環境生理学助手

2015 年には 250 万人になると予測されている。そこで、近年、認知症は医療経済・社会上の最重要課題の一つとなってきている。

最近、アルツハイマー病は血管因子により発症し、食生活を中心とした生活習慣を見直し、改善してゆくことにより、ある程度予防や治療が可能であることが指摘されつつある。

A. 研究目的

第一次ベビーブーム世代が前期高齢者となる 2015 年以降、日本は未曾有の超高齢化社会に突入するが、それに伴い、現在約 169 万人と見込まれる認知症高齢者は、

既にわれわれは昨年度の本研究班報告において、地域在住高齢者のうち中等度から軽度の認知機能障害者を対象に、認知機能と DHA/AA など一部の血中脂肪酸との関連性があることを指摘した。

そこで2年目の本研究では、昨年度と同じ2地区での縦断調査、さらに隠岐島の知夫村などを追加しての横断調査を行い、認知機能、食事栄養調査、脂肪酸分析の関連について多方面より検討した。

B. 研究方法

本研究の対象は島根県出雲市十六島町(平田地区)、邑智郡川本町三原・因原(川本地区)、隠岐郡知夫村(知夫地区)の3地区で、2005年8月、9月に「物忘れと栄養、脂肪酸分析に関する研究」検診に応募参加し、承諾の得られた地域在住一般住民286名(平田地区88名、川本地区76名、知夫地区122名、53~90歳、男性117名、女性169名)である。平田地区は日本海に面した海岸地域、川本地区は中山間地域、知夫地区は隠岐島の一つ(知夫里島)である。

なお、意思疎通不能の者、明らかな神経学的症候を呈する者はいなかった。また、塩酸ドネペジルを内服している対象者はいなかった。ただし、今回の検診対象において、慢性C型肝炎でインターフェロン治療中の1名、血小板増多症で治療中の1名を血液検査の検討対象から除いた。

認知機能は改訂長谷川式簡易知能スケール(HDSR)にて測定し、食事栄養調査は自記式食事歴法質問票(Self-administered diet history questionnaire: DHQ)を用いた。

採血は、原則として空腹時採血であり、脂肪酸分析は赤血球膜 EPA, DPA, DHA, n-6/n-3 を測定した。また、身長、体重、血圧、ウエスト周囲径は検査当日受付後に測定した。

本研究は、島根県立看護短期大学研究倫

理審査委員会において研究の承認を受けて実施した。本研究実施に先立ち、対象者に研究主旨について説明すると共に、文書にて研究の同意を得た。

また、統計処理には統計解析パッケージ SPSS ver14.0 J for windows を用い、いずれの検定においても危険率 $p < 0.05$ を統計学的有意とした。

C. 研究結果

1. 対象者の背景因子

表1、2(表は最後部まとめて掲載)に検診参加者の年齢、性別、身長、体重、ウエスト周囲径、収縮期血圧、拡張期血圧、また、既往歴、飲酒歴、喫煙習慣を示す。平均値は $\text{mean} \pm \text{SD}$ にて示した。拡張期血圧は平田地区では他2地区よりも有意に高く、高血圧既往の割合は平田・川本地区は知夫地区よりも多かった($p < 0.01$)。脳血管障害の既往は7名に認められた。

アルツハイマー病の危険因子として、従来から低学歴が指摘されている。下に3地区の教育歴を示す。

3地区の教育歴

	平田	川本	知夫
旧制小学校	26	17	21
旧制中学校	47	28	65
旧制高校	7	16	5
旧制大学	0	1	1
専門学校	3	8	16
その他・記載なし	7	6	14

また、教育年数の計算では、旧制尋常小学=6、旧制中学=11、旧制高校=14、旧制

大学=17とし、その他・記載なしについては教育年数の計算から除外した。3地区の教育年数の比較では、有意差を認めなかった。

3地区の教育年数

	平田	川本	知夫
教育年数	9.6±2.7	10.5±3.1	10.1±2.4

2. 血液検査

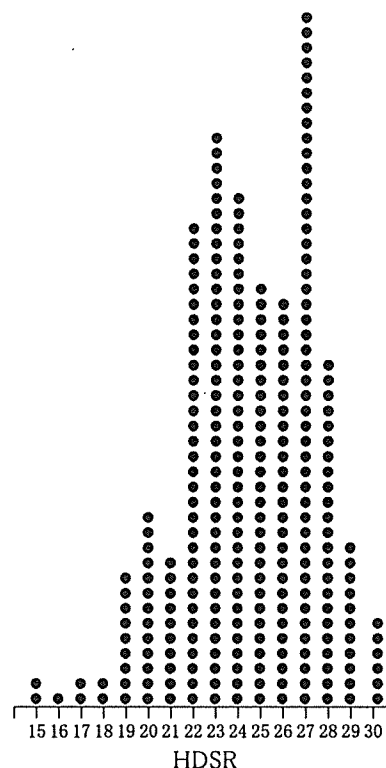
表3,4に3地区の血算、生化学検査値を示す。血小板、Albの項目で有意差が認められたが、いずれも正常範囲内であった。

次に表5に3地区の赤血球膜脂肪酸値を示すが、EPAは平田地区が知夫地区よりも、DHAは平田・知夫地区が川本地区よりも高値であった。EPA/AAは平田・川本地区が知夫地区よりも高値であり、DHA/AAは平田地区が川本地区よりも高値であった。また、n-6/n-3は川本地区が平田地区よりも高値であった。

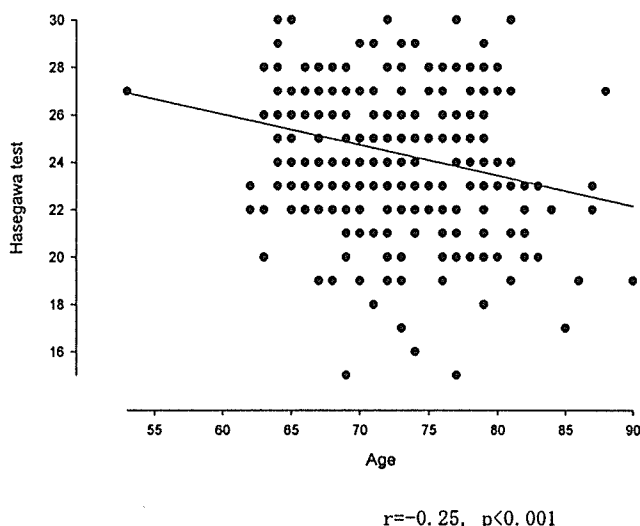
ホモシステインは知夫地区では他の2地区に比して有意に低値であった(p<0.05)。一方、ビタミンEは3地区間で有意差を認めなかった(表6)。

3. 認知機能の分布と加齢性変化

今回の検診全対象においてHDSRの分布を下図に示す。HDSR 20点以下は10.2%であった。



次にHDSRの加齢の影響を調べたところ、下図に示すように有意の負相関が見られた(p<0.001)。



4. 認知機能

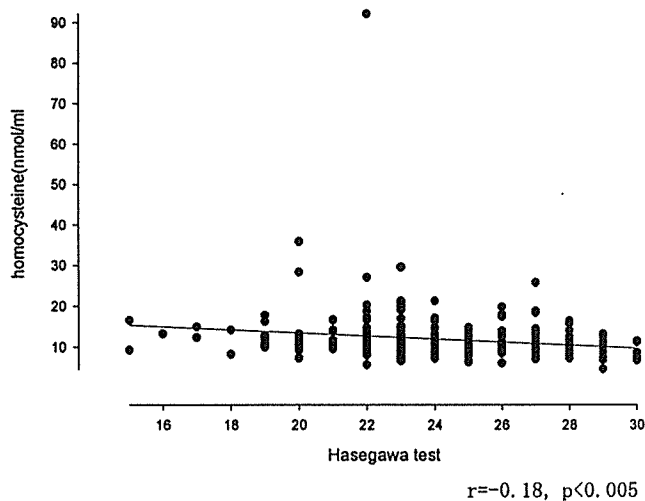
HDSR の結果を示すが、3 地区間に有意差は認められなかった。

3 地区の認知機能の比較

	平田	川本	知夫
HDSR	24.1±2.9	24.3±2.6	24.8±3.2

5. 認知機能とホモシステイン、ビタミン E の関連

血中ホモシステイン値と認知機能の関連については既にいくつかの報告がなされており、高ホモシステイン血症はアルツハイマー病の危険因子として以前から注目されている。今回の検診でも昨年同様に HDSR とホモシステインとは年齢を補正しても、有意の負相関が見られた ($p < 0.005$)。



また、抗酸化ビタミンであるビタミン E はアルツハイマー病の発症予防の効果があるとの報告もみられるが、年齢の補正をすると、HDSR とビタミン E とは相関はみられなかった。

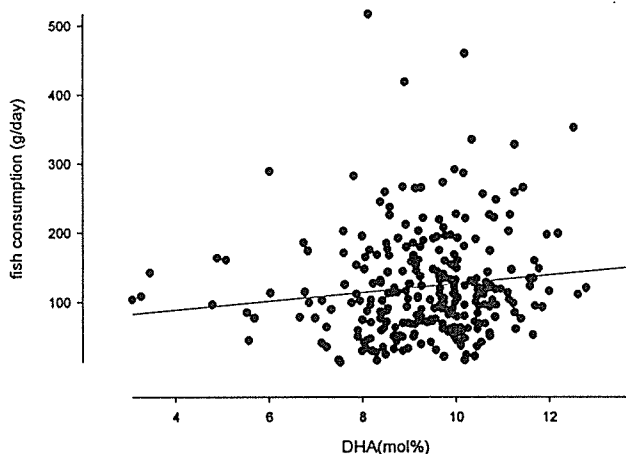
6. 食事栄養調査

食事栄養調査 (1 日平均摂取量) の結果を表 7 に示す。

平田・知夫地区では、山間部の川本地区よりも魚介類の摂取が多かったが、有意差は認められなかった。また、肉類の摂取では、川本地区は知夫地区よりも有意に多かった。一方、川本地区では野菜や豆類の摂取が他地区に比して多かった。

7. 魚介類摂取量と脂肪酸の関連

魚介類摂取量と脂肪酸分析との関連について検討した。赤血球膜 DHA と魚介類摂取量とは有意な正相関を示した ($p < 0.05$)。

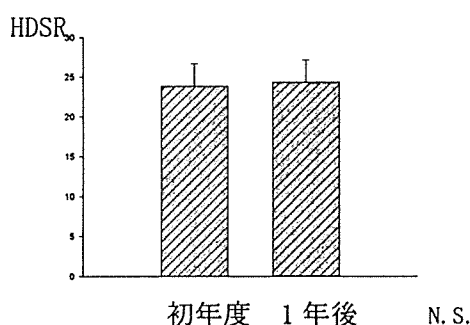


次に魚介類摂取回数と赤血球膜 EPA, DHA, EPA/AA, DHA/AA の関連を調べた。下表に示すように、青魚食の摂取回数が多いと赤血球膜 EPA, DHA, EPA/AA, DHA/AA は増加していた。しかし、白身魚、赤身魚の摂取回数と赤血球膜 EPA, DHA, EPA/AA, DHA/AA とはこのような関連はみられなかった。

青魚食の摂取回数と赤血球膜脂肪酸

1週間の 摂取回数	2回以上	1回	1回未満
EPA mol%	2.15	2.02	1.95
DHA mol%	9.40	9.31	9.10
EPA/AA	0.22	0.20	0.20
DHA/AA	0.97*	0.92	0.89*

*p<0.05



8. 認知機能と赤血球膜脂肪酸の関連

HDSR 総得点と赤血球膜脂肪酸の各値とはいずれも有意な相関はなかったが、HDSR 下位項目のうち計算の項目と赤血球膜脂肪酸 EPA, DHA/AA, EPA/AA とは有意の正相関 (p<0.005)、AA とは有意の負相関 (p<0.001) を示した。

	EPA	DHA/AA	EPA/AA	AA
年齢	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
日時の見当識	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
場所の見当識	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
言葉の記銘	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
計算	<0.005	<0.005	<0.005	<0.001*
逆唱	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
言葉の遅延再生	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
物品再生	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
言葉の流暢性	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

*負相関 N.S. Not significant

9. HDSR の 1 年間の変化

対象全員で HDSR の 1 年間の変化を検討したところ、初年度 (2004 年) 23.9±2.8 点、1 年後 (2005 年) 24.4±2.8 点であり、1 年間の変化は認められなかった。

10. HDSR の変化と血液生化学検査、ホモシステイン、ビタミン E、脂肪酸、食事栄養

認知機能の 1 年間の変化により、改善群 (2-6 ポイント増加) 29 名 (平均年齢 72.2 歳)、不変群 (1 ポイント以内) 47 名 (72.5 歳)、悪化群 (2-6 ポイント減少) 19 名 (72.7 歳) の 3 群に分け検討した。表 8, 9 に示すように、血液生化学検査、ホモシステイン、ビタミン E、脂肪酸について 3 群間で有意差は認められなかったが、初年度の食事栄養の比較では (表 10)、蛋白質、n-3 系脂肪酸、魚介類、調味料の項目において、改善群が悪化群に比べてそれぞれの摂取量は有意に高値であった (p<0.05)。

D. 考察

今回対象になった 3 地区において、日本海に面している平田・知夫地区では、魚介類の摂取量は多かったが、川本地区に比して有意差はなかった。しかし、赤血球膜 DHA では、平田・知夫地区は川本地区に比して有意に高値であった。脂肪酸濃度は血漿サンプルでは過去数日間、赤血球サンプルでは過去 1 カ月間、脂肪組織サンプルでは長期間の経口摂取量を、それぞれ反映すると言われている。したがって、平田・知夫地区は川本地区に比して、赤血球膜 DHA が有

意に高値であったことは、8,9月の魚介類の摂取状況、特に青魚食摂取を反映していたものと思われる。ただ、知夫地区では赤血球膜 EPA は逆に低値であり、このことについては今後の検討が必要である。

高齢者における食事脂肪酸と認知機能の関連について横断調査 (Pradignac, Ortega, Solfrizzi, Kalmijin, Huang) では、n-3系とn-6系の二つの大きな系統の高度不飽和脂肪酸のグループの摂取量の相違が、認知機能と関連していることがわかってきている。最近のHuangらの報告では、魚の中でも脂身の多い魚摂取で認知機能低下予防効果があるとしている。また、縦断調査 (Kalmijin, Heude, Capurso, Morris) でも、魚摂取により認知機能低下が抑制されるとの報告がなされている。

魚摂取が多いとアルツハイマー病になりにくいかどうかについては、2002年に報告されたロッテルダムスタディでは、魚を1日3g以下しか摂取しない群に比して18.5g以上摂取した群は有意に危険率が低かった[オッズ比(OR)0.3, 95%CI 0.1-0.9, p=0.005]。また、最近のシカゴスタディでも同様の結果が報告されている。

このことについて、わが国では未だ明確な結論が出ていないが、魚の摂取が認知機能低下の防御因子になるとの報告が次第に集積されつつある。

今回の研究では横断調査、1年間の縦断調査の両面から検討したが、横断調査では、HDSR 下位項目のうち計算の部分と赤血球膜脂肪酸とに関連がみられ、また、縦断調査のHDSRの変化では、改善群のほうが悪化群に比べて、初年度の魚介類などの項目において、摂取量が高値であった。これらの

ことから、魚介類の摂取は認知機能低下の進行を遅らせる可能性があると思われる。

また、従来 of 他の報告と同様、ホモシステインと認知機能には有意の負相関がみられ、ホモシステインは食事栄養とも深く関連しており、この点からも認知機能と食事栄養の関係が示唆される。

今後、高齢者の食事栄養と認知機能の因果関係について明らかにするために、更に対象数および追跡年数を増やしての検討が必要と考えられる。

E. 結論

本研究は、魚介類の摂取と認知機能障害との関係を明らかにすることで、アルツハイマー病の予防に資すると思われた。

F. 研究発表

論文発表

1) 山下一也、井山ゆり、橋本道男、加藤節司: 地域在住高齢者の BMI、食事栄養調査、血清アルブミン、血清脂質に関する研究. 島根県立看護短期大学紀要 2005;11, 1-8.

総説発表

1) 山下一也: Marchiafava-Bignami 病. 神経内科 2005;62, 429-433.

学会発表

1) Yamashita K, Iyama Y, Hashimoto M, Kato S: Relationships among cognitive function, fish consumption and fatty acids in elderly. 3rd Annual International Academy on Nutrition and Aging, Saint Louis, 2005, 5, 8.

2) Hashimoto M, Haque MA, Yamashita K,

Shido O, Ueki A: Effects of N-3 fatty acid on impairment of spatial cognition learning ability in amyloid B-infused rats. 3rd Annual International Academy on Nutrition and Aging, Saint Louis, 2005, 5, 8.

3) 山下一也、井山ゆり、橋本道男、片倉賢紀、加藤節司: 認知症予防と食事栄養-1年間の追跡調査より-. 第3回日本予防医学会学術総会、宇部、2005, 12, 10.

4) 橋本道男、片倉賢紀、ハク・アブドゥール、山下一也、紫藤治、原征彦、植木彰: 認知症予防と機能性食品(特に DHA・EPA と緑茶カテキン). 第3回日本予防医学会学術総会、宇部、2005, 12, 10.

表 1 対象者の背景因子

	平田	川本	知夫
対象数	88	76	122
年齢 (歳)	71.9±5.2	73.0±5.7	72.3±6.0
性別 男:女	38:50	32:44	47:75
身長 cm	153.8±8.5**	150.5±7.2**, ***	154.6±8.0***
体重 kg	53.6±8.9*	53.0±7.6#	57.0±10.2*, #
ウエスト周囲径 cm	82.6±9.1*	83.8±9.6	85.9±9.9*
収縮期血圧 mmHg	145.4±14.9	140.4±16.6	142.9±16.4
拡張期血圧 mmHg	85.9±9.7***, ##	79.2±10.6***	80.9±8.6##

*, #p<0.05, **p<0.01, ***, ##p<0.001

表 2 対象者の既往歴

	平田	川本	知夫
高血圧既往	27名(30.7%)**	24名(31.6%)##	17名(13.9%)**, ##
糖尿病既往	10名(11.4%)**	15名(19.7%)##	6名(4.9%)**, ##
高脂血症既往	2名(2.3%)*	8名(10.5%)*, #	3名(2.5%)#
脳血管障害既往	1名(1.1%)	4名(5.3%)	2名(1.6%)
心疾患既往	3名(3.4%)	9名(11.8%)	9名(7.4%)
飲酒歴	37名(42.0%)	33名(43.4%)	45名(36.9%)
喫煙歴	14名(15.9%)	5名(6.6%)	17名(13.9%)

*, #p<0.05, **, ##p<0.01

表 3 3地区の血算

	平田	川本	知夫
WBC / μ l	6038.6±1473.2*	6543.2±1562.1*, **	5658.9±1423.9**
RBC 万/ μ l	433.7±43.9	434.3±44.7	428.1±40.5
Hb g/dl	13.8±1.4	13.8±1.4	13.6±1.4
Ht %	42.1±3.8	41.5±3.8	42.2±3.7
PLT 万/ μ l	21.4±5.1**, ***	23.9±5.8**	24.5±5.8***

(血小板増多症で治療中の1名を除く) *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

表4 3地区の生化学検査など

	平田	川本	知夫
GOT IU/l	26.0±6.8	26.9±9.3	27.4±10.7
GPT IU/l	20.4±10.2	22.2±12.9	20.2±11.0
γ-GTP IU/l	30.4±33.4	41.8±39.3	37.7±41.0
Alb mg/dl	4.5±0.2*	4.6±0.3**	4.4±0.2*,**
T-Chol mg/dl	209.0±36.3	211.4±34.2	206.0±30.2
TG mg/dl	112.7±56.6	129.1±74.2	121.6±53.3
HDL-C mg/dl	55.2±12.5	58.0±15.0	56.9±13.3
Glu mg/dl	110.2±30.2	108.2±24.0	105.9±24.9
HgbA1c %	5.2±0.7	5.3±0.6	5.2±0.4

(慢性C型肝炎で治療中の1名を除く)

*, **p<0.001

表5 3地区の赤血球膜脂肪酸

	平田	川本	知夫
EPA mol%	3.1±1.6*	2.7±1.3	2.4±1.2*
DPA mol%	1.0±0.3	1.0±0.2	0.9±0.3
DHA mol%	6.4±1.7**	5.6±1.3*,**	6.0±1.5*
EPA/AA	0.7±0.4***	0.6±0.3*	0.5±0.3*,***
DHA/AA	1.4±0.4*	1.2±0.4*	1.3±0.7
n-6/n-3	3.2±1.2*	3.6±1.2*	3.5±1.1

*p<0.05, **p<0.005, ***p<0.001

表6 3地区のホモシステイン、ビタミンE

	平田	川本	知夫
ホモシステイン nmol/ml	12.0±4.2*	13.0±10.3**	10.7±3.0*,**
ビタミンE mg/l	10.8±3.6	11.2±3.4	10.4±2.9

*, **p<0.05

表7 食事栄養調査の比較

	平田	川本	知夫
摂取重量 g	2835.3±766.3*, #	3163.0±827.3*	3083.2±862.2#
エネルギー kcal	2030.2±597.0	2088.5±502.9	2166.7±546.5
蛋白質 g	69.1±24.8*	73.4±21.5	76.2±24.1*
脂質 g	53.7±25.7*	58.6±20.2	61.2±25.0*
炭水化物 g	304.6±85.6	302.7±73.1	304.9±76.0
カルシウム mg	551.8±240.0	609.5±217.8	618.6±254.2
脂肪酸 g	45.8±22.2	50.3±17.4	52.6±21.8
SFAg	13.6±7.1	15.5±6.0	15.9±7.1
MUFAg	18.4±9.4	20.0±7.3	21.2±9.6
PUFAg	13.8±6.3	14.8±5.2	15.5±6.2
n-3系脂肪酸 g	3.6±1.8	3.5±1.4	3.8±1.7
n-6系脂肪酸 g	11.7±5.6	12.5±4.5	13.0±5.5
コレステロール mg	313.0±162.4*, ***	371.5±150.4*	400.6±190.0***
亜鉛 mg	8.1±2.5	8.7±2.4	8.7±2.3
銅 mg	1.3±0.4	1.4±0.4	1.4±0.4
穀類 g	463.3±127.9	458.2±152.2	460.9±141.0
種実類 g	1.6±3.0	1.7±3.9	3.3±8.9
芋類 g	23.6±23.7	33.6±38.8	28.4±22.8
砂糖類 g	14.1±9.9	16.6±8.5	16.6±10.7
菓子類 g	56.3±51.6*	35.3±31.0*	50.8±66.3
油脂 植物 g	20.0±14.0	20.7±12.6	22.8±16.3
油脂 動物 g	0.4±1.3	0.9±2.3	0.5±1.7
豆類 g	62.6±38.2***	82.8±42.9***	72.0±48.0
果実類 g	177.6±175.3	202.0±151.9	203.8±139.0
緑黄色野菜 g	126.9±88.0	144.1±83.5***	110.5±68.2***
その他の野菜 g	174.9±91.6***	223.3±133.0*, ***	183.9±91.3*
きのこ類 g	9.4±11.4	13.1±12.3	11.9±12.7
海藻類 g	22.4±23.5	21.7±17.8	21.0±18.0
調味料 g	12.0±5.9	13.6±6.8	12.9±5.3
酒類 g	64.4±129.0	98.7±165.1	111.1±201.4
魚介類 g	125.4±80.0	107.4±58.0	129.5±82.7
肉類 g	33.7±30.7**	47.2±29.1*, **	35.3±33.5*
卵類 g	28.5±23.6**, ##	41.3±23.0**	41.0±31.9##
乳類 g	156.2±118.1	180.2±114.3	182.5±151.1
水 g	269.4±241.4	267.9±294.3	295.7±314.7

*, #p<0.05, **, ##p<0.01, ***p<0.005

表8 年齢、血液性化学検査、ホモシステイン、ビタミンEの初年度の値の比較

	改善群 (2-6ポイント増加)	不変群 (1ポイント以内)	悪化群 (2-6ポイント減少)
症例数	29	47	19
年齢 歳	72.2±4.6	72.5±4.9	72.7±5.9
GOT IU/l	27.5±6.8	28.0±5.7	30.8±10.7
GPT IU/l	17.1±6.4	16.3±5.5	21.0±15.8
γ-GTP IU/l	17.7±9.6	19.0±15.4	21.1±15.3
Alb mg/dl	4.3±0.2	4.4±0.3	4.4±0.2
T-Cho mg/dl	187.9±32.3	191.4±37.9	199.5±31.7
TG mg/dl	139.7±101.7	149.5±82.8	145.9±68.8
HDL-C mg/dl	54.7±16.2	52.7±13.0	52.2±12.4
Glu mg/dl	135.5±45.0	135.9±61.7	119.4±29.7
ホモシステイン nmol/ml	10.8±4.7	10.7±5.2	10.0±2.4
ビタミンE mg/l	8.0±3.0	8.0±2.2	7.5±2.0

表9 赤血球膜脂肪酸の比較 (初年度)

	改善群 (2-6ポイント増加)	不変群 (1ポイント以内)	悪化群 (2-6ポイント減少)
EPA mol%	3.0±1.3	2.6±1.3	2.7±1.0
DPA mol%	1.0±0.3	1.0±0.2	1.0±0.3
DHA mol%	6.4±1.7	5.9±1.6	5.9±1.3
EPA/AA	0.6±0.2	0.6±0.3	0.6±0.2
DHA/AA	1.3±0.4	1.4±0.4	1.3±0.3
n-6/n-3	3.2±1.1	3.3±1.2	3.1±0.9

表 10 HDSR の変化と食事栄養調査 (初年度)

	改善群(2-6 ポイント増加)	不変群(1 ポイント以内)	悪化群(2-6 ポイント減少)
摂取重量 g	2990.8±679.2	2913.4±694.9	2609.8±825.3
エネルギー kcal	2149.1±633.0	2009.4±505.9	1846.7±462.5
蛋白質 g	86.6±48.4**	72.4±19.5	74.6±19.7**
脂質 g	53.9±26.6	49.7±19.0	42.3±19.5
炭水化物 g	304.1±67.0	291.4±65.8	283.3±66.3
カルシウム mg	622.9±195.7	610.9±234.4	519.5±223.9
脂肪酸 g	45.9±22.4	42.1±16.2	36.0±16.4
SFAg	14.6±7.0	14.1±6.5	12.7±6.9
MUFAG	18.1±9.5	16.4±6.7	13.9±6.2
PUFAG	13.2±6.7**	11.6±3.9	9.4±3.8**
n-3系脂肪酸 g	3.8±2.9**	2.9±1.2	2.2±1.1**
n-6系脂肪酸 g	10.6±4.8	9.9±3.7	8.4±3.7
コレステロール mg	374.5±247.7	321.2±142.4	272.5±162.9
亜鉛 mg	629.7±466.0	613.9±549.6	542.4±438.3
銅 mg	20.8±13.7	21.6±18.1	18.0±15.2
穀類 g	489.1±135.4	441.8±116.3	462.3±117.6
種実類 g	1.3±4.2	1.8±4.3	1.9±4.1
芋類 g	21.6±16.0	35.2±33.2	30.9±38.3
砂糖類 g	9.6±12.1	7.6±6.6	9.5±9.0
菓子類 g	43.1±34.7	49.0±64.1	42.4±51.3
油脂 植物 g	17.2±13.1	14.2±10.9	11.3±6.6
油脂 動物 g	0.4±1.1	0.5±1.3	0.2±1.1
豆類 g	68.9±32.4*	74.2±30.7*, #	53.5±28.1#
果実類 g	193.7±196.1	182.3±138.7	116.4±95.9
緑黄色野菜 g	137.2±79.2	151.8±88.8	110.2±138.3
その他の野菜 g	177.9±81.0	178.2±73.8	167.5±102.4
きのこ類 g	6.4±7.0*	11.7±11.7*, #	6.2±9.5, #
海藻類 g	21.3±18.4	25.8±29.9	16.5±16.2
調味料 g	12.2±9.4*, **	8.5±3.8*	6.5±3.6**
酒類 g	134.1±200.0	135.0±369.3	110.3±162.9
魚介類 g	150.8±107.9*	120.0±72.8	90.7±67.8*
肉類 g	37.5±22.4	36.8±29.0	30.7±22.2
卵類 g	29.3±27.6	26.4±19.7	29.7±39.4
乳類 g	176.7±99.9	170.5±100.9	188.8±157.5
水 g	199.2±228.6	220.4±221.8	183.5±250.6

*, #p<0.05, **p<0.01, ***p<0.00

厚生労働科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業)

「痴呆の予防・治療と食事栄養」

分担研究報告書

予後予測に関する食事栄養学的研究

分担研究者 宮永和夫 群馬県こころの健康センター 所長

研究要旨

平成 14 年度と平成 16 年度の両年に心理検査を実施した 246 名(男性 57 名、女性 189 名)を調査対象者として栄養の意識度調査を実施し、231 名より回答を得た。しかし心理検査得点の変化と意識度、心理検査得点の変化と栄養摂取回数には統計学的有意差は認めなかった。また、これらの対象群の中で MRI を実施した 38 名について心理検査得点の変化と MRI 所見(脳病変の程度や梗塞など)の関連性を検討したが、否定された。以上より、摂取内容の意識化が直ちに心理検査得点の変化防止には結びつかないこと、また MRI 所見は心理検査得点の経年変化の予測指標にはならないことが結論された。

A. 研究目的

平成 13 年 4 月から開始された認知症と食事栄養に関する調査にて MMSE と HDS-R を連続して実施した対象者の情報に基づき、血液や尿以外の因子で MMSE 変化に関連するものを検討した。

B. 研究方法

60 歳以上の新潟県南魚沼市(旧大和町)住民の中からボランティアを募り、その目的、調査期間と内容等を説明した後、同意を得た住民を対象者として、平成 17 年度は栄養の意識度調査を 246 名(男性 57 名、女性 189 名)、頭部 MRI を 38 名(男性 11 名、女性 27 名)に実施した。その結果と、平成 16 年度まで連続して実施した知的機能検査(MMSE と HDS-R)の得点変化との関連性を検討した。

C. 研究結果

1. 意識度調査(下表が質問票)

MMSE と HDS-R の得点の経年変化から認知機能の悪化群(N=68)と不変・改善群(N=159)の 2 群に分け、この 2 群間で意識度調査の項目に関して違いがあるか検討した。その結果、

- 1) 「脳を守る栄養のある食物を意識して食事をしているか」の項目は、2 群間に統計学的有意差は認めなかった。
- 2) 脳を守る食物の中で、①青魚、②緑黄色野菜、③果物の摂取頻度についても同様に検討したが、①から③までいずれの項目も不変・改善群の方が悪化群より摂取頻度は高いものの、統計学的有意差は認められなかった。

意識度調査	
1、栄養調査以後、あなたの食事で気をつけている程度を次の中から選んで○印をつけてください。	
(1) 脳を守る栄養の①～③の食べものを十分意識して食事をしている	
(2) 脳を守る栄養の①～③の食べものを意識して食事をしている	
(3) 脳を守る栄養の①～③の食べものを少しは意識して食事をしている	
(4) 脳を守る栄養の①～③の食べものをあまり意識して食事をしていない	
2、具体的な回数をご記入ください	
(1) 鯖、さんま、ウナギなどの背の青い魚や鮭などの赤身の魚をあわせて 1 週間に何回ぐらい食べていますか…………… 1 週間に <u> </u> 回	
(2) ほうれん草、春菊、ブロッコリー、青菜、トマト、にんじんなどの緑の濃い野菜を 1 日何回食べていますか…………… 1 日に <u> </u> 回	
(3) みかん、グレープフルーツ、いちご、キウイフルーツ、柿などの果物を 1 週間に何回食べていますか…………… 1 週間に <u> </u> 回	