

## 2. MRI検査(下表)

MRI 検査に協力を得た 38 名を MMSE と HDS-R の経年変化に基づき悪化群と不変・改善群に分け、①脳病変の程度、②PVH(側脳室周囲高信号域)の程度、③萎縮の程度、④梗塞の程度の4項目について検討した(なお、判定値 1~4 は、MRI の所見による脳病変の程度を、評価2の 1 は悪化群、2 は不変・改善群を示す)。その結果、

判定値と評価2のクロス表

判定値	評価2		合計
	1 (悪化群)	2 (改善群)	
1	4	9	13
2	1	8	9
3	2	8	10
4	2	4	6
合計	9	29	38

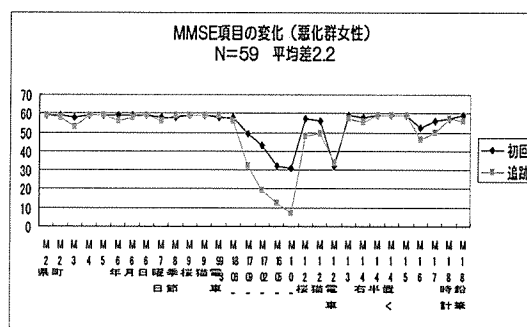
- 1) 脳病変の程度は、PVH、萎縮、梗塞、のそれぞれの項目との間に、統計学的有意差(p<0.05)を認めた。
- 2) 悪化群と不変・改善群の2群に分け、①から④のMRI 所見の項目について比較すると、いずれの項目も統計学的有意差を認めなかった。

## 3. MMSE の経年変化

MMSEの経年変化において、変化するMMSEの項目を検討した。

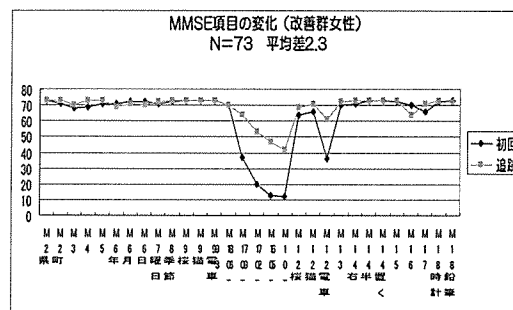
### 1) 悪化の場合

MMSE得点が減少する場合、男女ともに引き算の項目と、3つの言葉の再生(特に電車)の項目の失敗が見られた(下図は女性のみの図示)。



### 2) 改善の場合

MMSE得点が増加する場合、男女ともに引き算の項目と、3つの言葉の再生(特に電車)の項目の成功が見られた(下図は女性のみの図示)。



## D. 考察

本研究により、①経年変化する MMSE 項目は計算と言葉の再生であること、②MRI 所見(脳病変の程度や梗塞など)は MMSE の経年変化の予測指標にはならないこと、③摂取内容の意識化が直ちに MMSE の変化防止には結びつかないこと、が明らかになった。

## E. 結論

本研究は、MMSE と HDS-R による認知機能の経年変化(予後予測)についてどのような因子が関連するかを検討したものだが、食事の内容調査は、簡便な質問内容では差を見ず、やはり詳細な栄養調査項目のチェックが必要であることを再確認できた。

最終的に、①認知機能の「状態」に関連する因子は多いこと、しかし②認知機能の低下など「予後予測」に関連する因子は少なく、かつ「状態」に関連する因子と

異なることが分かった。

今後とも、血液、尿、生理機能、画像、心理検査等の中から、「予後予測」に関連する新たな因子の抽出を試み、認知症発症予防に必要な外的要因群(食物、認知トレーニング及び環境因子など)を確定して行きたい。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 宮永和夫. DHA (ドコサヘキサエン酸)、  
老年精神医学雑誌 17(1):39-46, 2006.
- 2) 宮永和夫. 認知症高齢者の薬物療法、通所ケア  
3(4):32-40, 2005.

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

鳥取県大山町における調査結果報告

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

鳥取県大山町の住民を対象に認知機能と関連が示唆されている血液成分に関して追跡調査を行い、認知機能の変化との関連性を検討した。大山町在住の住民 259 名(男 83 名, 女 176 名, 平均年齢 70.1 歳)を対象とし, 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行い, MMSE 検査を follow up 行った。平均 follow up 年数は 1.88 年であった。MMSE 得点の変化を 3 群に分け, 各血液成分との関連性を検討した。結果, 年齢および血中中性脂肪値と認知機能悪化との関連性が示唆された。今後, さらなる長期的な追跡調査が必要であると考えられた。

## 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

当教室では, 鳥取県大山町において 1980 年より継続的に資料調査, 保健・福祉担当者, 住民からの情報を元に月 1~2 回の健康相談や月 2~3 回の高齢者在宅訪問診査により痴呆性疾患を中心とした神経疾患の疫学調査を行っている。平成 16 年度から 17 年度にかけて上記の疫学調査に加え「痴呆の予防・治療と食事栄養」の研究課題に取り組んだ。

### B. 研究方法

鳥取県大山町に在住している高齢者に対しての認知機能スクリーニング (Mini-mental State Examination; MMSE) と自己記入式栄養調査票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「痴呆の予防・治療と食事栄養」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。

今年度は平成 14 年~15 年にかけておこなった, 大山町住民における認知機能と関連が示唆された血液成分に関し, 平均 2 年間の追跡調査を行い, 認知機能の変化との関連性を検討した。

鳥取県大山町在住の住民 259 名(男 83 名, 女 176 名, 平均年齢 70.1 歳)を対象とした(表 1)。

表1. 対象

	例数	平均年齢(SD)	平均追跡年数(SD)
男性	83	69.6(9.4)	1.81(0.59)
女性	176	71.3(7.4)	1.92(0.65)
合計	259	70.1(8.6)	1.88(0.64)

N.S.

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 の測定を登録時および follow up 時に2回行った。MMSE の変化を改善群(1-6pt 増加), 不変群(1pt 以内), 悪化群(1-12pt 減少)の3群に分け, 各時期に行った各種血液検査値との関連性を検討した。

また, 住民に対しての健康および睡眠に関する QOL 調査も SF-8 等を用いて行った。

(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

追跡期間中 27 名が死亡した。初年度と追跡後時の MMSE の男女別の変動は前後で有意な変化は認められなかった(表 2)。各群の平均年齢は悪化群が改善群, 不変群と比し有意に高値である傾向が認められた(表 3)。

表2. MMSE比較

	初年度 平均MMSE(SD)	followed 平均MMSE(SD)
男性	27.0 (2.5)	26.7 (3.2)
女性	27.0 (2.8)	26.9 (3.7)
合計	27.0 (2.7)	26.8 (3.6)

N.S.

表3. Follow up MMSE group

得点変化	改善群 1-6pt	不変群 1pt未満(1ptは含まず)	悪化群 6-12pt
症例数	100	76	83
年齢(yrs)	69.6*	67.8**	73.4*, **
SD	6.9	9.0	9.2

\*P<0.05 \*\*P<0.01

ANOVA post hoc test

初年度および follow up 後の一般血液検査各平均値と各群間にて比較すると, 中性脂肪値および収縮期血圧が悪化群で低値を示した(表 4, 5)。

表4. 検査値の比較

	改善群	不変群	悪化群
TC(SD)	208.9(36.8)	208.0(34.7)	200.4(30.8)
TG	151.2(56.3)*	147.1(85.5)**	110.2(48.6)*, **
HDL	60.3(16.1)	59.9(17.3)	59.5(14.4)
GOT	25.1(9.5)	23.4(5.8)	26.5(12.2)
GPT	21.1(11.1)	20.0(9.3)	21.3(10.6)
γ GTP	18.5(22.1)	15.7(14.5)	16.7(23.3)
Cr	0.86(0.29)	0.81(0.61)	0.90(0.21)
HBA1C	5.30(1.05)	5.16(0.58)	5.32(1.11)
収縮期血圧	141(18.9)	147(17.5)***	139(17.4)***

\*, \*\*p<0.05; ANOVA, \*\*\*ANCOVA post hoc test

初年度に行われた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悪化群で総ホモシステイン値が高い傾向を示したが, 各群とも明らかな関連性は認められなかった。(表 5)。

表5. 検査値(ビタミン群)比較

	改善群	不変群	悪化群
ビタミンC( $\mu$ g/ml)	8.2(3.03)	8.32(2.84)	8.36(3.61)
ビタミンE(mg/dl)	1.12(0.32)	1.20(0.37)	1.15(0.22)
ビタミンB6(ng/ml)	15.1(12.5)	26.1(65.3)	25.4(15.3)
ビタミンB12(pg/ml)	653.3(354)	855.9(1789)	896.5(1795)
葉酸(ng/ml)	11.2(6.0)	12.1(6.6)	10.7(5.4)
総ホモステイン(umol/ml)	8.90(3.1)	9.07(5.6)	9.69(4.0)

NS ANCOVA Adjusted for age and gender

QOL 調査に関して、家族の人数および要介護者の有無について QOL 値を比較すると、各尺度において家族数が少なくかつ要介護者がいる場合、QOL 値が低値を示した。

#### D. 考察および結論

高齢者の認知機能と血清ビタミン C および血清総ホモステイン値との関連性がこれまで示唆されてきていた。本年度の結果においては平均 2 年間の追跡調査では、血清中性脂肪値が悪化群で低値を示し、認知機能の増悪と脂質代謝異常などの関連性が示唆される。また統計学的には有意差は認められなかったが、血清総ホモステイン値も悪化群で高い傾向が認められており、認知機能低下との関連性は単なる結果ではなく増悪危険因子となる可能性がある。しかしながら追跡期間も短く、今後長期的な追跡調査を行い、認知機能低下の進行との関連性を詳細に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

1. Wakutani Y. Gene symbol: APP. Disease: Familial Alzheimer's disease. Hum Genet. 2005 ;117:299.
2. Ishizaki K, Takeshima T, Fukuhara Y, Araki H, Nakaso K, Kusumi M, Nakashima K. Increased Plasma Transforming Growth Factor-beta1 in Migraine. Headache. 2005; 45:1224-8.
3. Kowa H, Fusayasu E, Ijiri T, Ishizaki K, Yasui K, Nakaso K, Kusumi M, Takeshima T, Nakashima K. Association of the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene in patients of migraine with aura. Neurosci Lett. 2005 ;374:129-31.
4. Nomura T, Inoue Y, Miyake M, Yasui K, Nakashima K. Prevalence and clinical characteristics of restless legs syndrome in Japanese patients with Parkinson's disease: Mov Disord. 2005 Oct 6; [Epub ahead of print]

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

栄養素・食品群摂取量とMMSEとの関連に関する横断研究

分担研究者 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

## 研究要旨

妥当性が明らかにされている検討されている自記式食事歴法質問票(DHQ)を用いて習慣的な食事摂取量を調査し、栄養素・食品群摂取量を算出した。同時に、MMSEを用いて認知機能検査を行った。今回の検討では、認知機能に影響を与える可能性が明らかにされている食事以外の要因である喫煙、運動習慣なども同時に調査した集団を用いて、これら交絡要因の影響を多元配置分散分析を用いて調整したうえで、すべてのデータがそろっていた282人を解析対象として、栄養素・食品群摂取量とMMSEスコアとの関連を検討した。

MMSEスコアが24点以下を低下群、25点以上を正常群として、性、年齢、現在喫煙の有無、定期的な運動習慣の有無を調整したうえで、2群間のエネルギー、18種類の栄養素、10種類の食品群摂取量について平均値の差を検定した。栄養素と食品群摂取量は密度法を用いてエネルギー摂取量による影響を調整した値を用いた。

低下群の摂取量が有意に少なかったものはエネルギー( $p < 0.05$ )のみであり、低下群の摂取量が有意に多かったものは、ビタミンC( $p < 0.001$ )とナトリウム( $p < 0.05$ )であった。MMSEスコアが26点以下を低下群、27点以上を正常群とした解析では、n-3系脂肪酸、ビタミンC、総食物繊維、カリウム、マグネシウム、鉄で有意な差が観察され、これらすべてで低下群のほうで摂取量が多かった( $p < 0.05$ )。

今回得られた結果は、欧米を中心としたいままでの研究結果と一致しないものが多かった。その理由として、今回は横断研究であるため、因果の逆転の可能性が考えられた。また、交絡要因の影響をじゅうぶんに調整できなかった可能性も否定できない。そのため、交絡要因の調査も含めて詳細な調査を行ったうえでの縦断研究(コホート研究)が必要であると考えられた。

## 研究協力者

高橋 佳子: 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  
研究員

## A. 研究目的

高齢者人口の増加に伴い、認知症の問題は極めて深刻な問題となっている。認知症の一次予防のために、予防要因、促進要因(危険因子)を探索する試みは各国で行われている。その中に栄養素摂取量の関与も考えられ、欧米諸国を中心にして、

栄養素ならびに食品摂取量が認知症の有無や進展に及ぼす影響を観察する疫学研究が積極的に進められている。しかし、わが国ではこの種の研究は非常に少なく、存在しても、調査精度など研究の質に大きな問題を有している。その一方で、欧米の食習慣はわが国のそれと大きく異なるために、欧米で得られた結果をそのままわが国の認知症一次予防対策の参考資料として用いにくいという問題がある。そのため、わが国における質の高い研究が必要である。

栄養素・食品摂取量、しかも習慣的な摂取量がある程度の精度を保って調べることは極めて困難である。そのためには、高い妥当性を有する食事調査法を用いなくてはならない。そこで、本研究では、日本人用に開発され、妥当性の検討がさまざまな角度からなされている食事調査法である自記式食事歴法質問票 (self-administered diet history questionnaire; DHQ) を用いることにした。

認知症の判定には国際に用いられている MMSE を用いた。

認知症の発祥や進展には栄養素・食品群摂取量だけでなく、さまざまな環境要因、身体要因が関与している。そのため、栄養素・食品群摂取量と認知症との関連を検討する場合には、これらについても調査を行い、交絡要因として、これらの影響を統計学的に調整して、栄養素・食品群摂取量と認知症との関連を検討しなくてはならない。

そこで、今回は、これらの条件をすべて満たした集団を全調査集団から抽出し、検討することにした。

## B. 研究方法

### 対象者

本研究全体では、健康な一般住民について、新潟地域(旧大和町、現南魚沼市の一部)、埼玉地域(小鹿野町)、鳥取地域(大山町)、島根地域で調査を行ったが、喫煙習慣、運動習慣など、今回、交

絡要因と考えた因子を同時に調査していた新潟地域のデータを用いることにした。さらに、後ほど述べる交絡要因、MMSE、DHQ のすべてのデータがそろっていた282人を解析対象とした。

### 自記式食事歴法質問票 (DHQ)

A4 大 16 ページの、既に妥当性の検討がなされた自記式食事歴法質問票 (DHQ) を使用した。

回答の方法は、マークシート方式で、一部に数字を記入する質問がある。回答時間は 45~60 分程度で、専用入力ソフトを用いての入力必要時間は 15~20 分/人程度である。入力されたデータは、専用の栄養価計算解析ソフト(分担研究者による開発)を用いて、栄養素摂取量ならびに食品摂取量を個人ごとに算出した。個人ごとの結果は、A4 大2枚カラー出力の「個人結果票」にまとめ、回答した対象者で、栄養価計算が可能であったすべての対象者について後ほど返却した。

### 交絡要因

年齢、性別、喫煙習慣、運動習慣を交絡要因とし、これらのデータがそろっている者を抽出した。

### 解析方法

栄養素・食品群摂取量には、エネルギーを密度法を用いて調整した値を用いた。栄養素は、たんぱく質、総脂質、カルシウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、ビタミン B1、ビタミン B2、ビタミン B6、葉酸、ビタミン C、カロテンを解析対象とした。食品群は、穀類、いも類、菓子類(砂糖類を含めた)、豆類(種実類を含めた)、野菜類(きのう類、海草類を含めた)、果実類、肉類、魚介類、乳類を解析対象とした。これらに加えてエネルギー摂取量についても解析を行った。

交絡因子は、年齢(60~64 歳、65~69 歳、70 歳以上)の3群、性別(男女の2群)、喫煙(現在喫煙、

現在非喫煙の2群)、運動習慣(現在定期的な運動習慣あり、なしの2群)とした。

MMSE はスコアが 24 点以下を低下群、25点以上を正常群とした。また、26 点以下を低下群、27 点以上を正常群とした解析も行った。

解析には、多元配置分散分析を用い、交絡因子を調整したうえで、MMSE の低下群と正常群におけるそれぞれの栄養素・食品群摂取量の平均値の差を求めて、差の有意性の検定を行った。交絡因子を調整しない解析では、対のない t-検定を用いた。また、定性的な変数の場合は、カイ二乗検定を用いた。p<0.05 をもって有意とした。

## C. 結果

### C-1. 栄養以外の因子と MMSE との関連

栄養以外の因子と MMSE との関連を表1に示す。(表は最後部にまとめて掲載)低下群の定義のちがいににかかわらず、解析を行った年齢階級、性、喫煙の有無、定期的な運動習慣の有無のいずれも MMSE の低下の有無と有意な関連を認めなかった。

### C-2. エネルギー・栄養素

エネルギー・栄養素摂取量の平均値を認知機能の低下群と正常群で比較した結果を表2に示す。MMSE スコアが 24 以下の場合を認知機能低下とした場合、交絡要因の調整の有無にかかわらず2群間で摂取量が有意に異なっていたのは、ビタミン C とナトリウムであり、ともに低下群のほうで摂取量が多かった。交絡要因を調整した場合だけで有意な差が観察されたのはエネルギーで、低下群のほうで摂取量が少なかった。

次に、MMSE スコアが 26 以下の場合を認知機能低下とした場合、交絡要因の調整の有無にかかわらず2群間で摂取量が有意に異なっていたのは、n-3 系脂肪酸、総食物繊維、マグネシウム、鉄であり、

すべてで低下群のほうで摂取量が多かった。交絡要因を調整した場合だけで有意な差が観察されたのは、ビタミン C とカリウムであり、ともに低下群のほうで摂取量が多かった。

### C-3. 食品群

食品群摂取量の平均値を認知機能の低下群と正常群で比較した結果を表3に示す。MMSE スコアが 24 以下の場合を認知機能低下とした場合、交絡要因の調整の有無にかかわらず2群間で摂取量が有意に異なっていたのは、菓子類と野菜類であり、菓子類は低下群のほうで摂取量が少なく、野菜類は低下群のほうで摂取量が多かった。交絡要因を調整した場合だけで有意な差が観察された食品群はなかった。

次に、MMSE スコアが 26 以下の場合を認知機能低下とした場合、交絡要因の調整の有無にかかわらず2群間で摂取量が有意に異なっていたのは、豆類、果実類、野菜類であり、すべてで低下群のほうで摂取量が多かった。交絡要因を調整した場合だけで有意な差が観察された食品群はなかった。

## D. 考察

本研究は、妥当性の検証されている食事質問票を用いて栄養素・食品群摂取量を詳細に調査し、MMSE で判定した認知機能との関連を検討した点に特徴がある。さらに、基本的な交絡要因を統計学的に調整したうえで、両者の関連を検討した点でもわが国では珍しい研究である。

欧米を中心に、栄養素摂取量と認知機能との関連を調べた研究の数は近年増加している。最近の総説 ( Salerno-Kennedy R, Cashman KD. Relationship between dementia and nutrition-related factors and disorders: an overview. Int J Vitam Nutr Res 2005; 75: 83-95) によると、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微量金属類(亜鉛、鉄、セレン)が注目されている。しかし、これらの摂取量を知るには詳細な食事調査を必要とするため、わが国ではいままで報告がなかった。今回は、上記の栄養素の一部について、認知機能低下の有無との関連を検討することができた。しかしながら、そのいくつかは、いままでの報告から期待された結果とは逆の傾向を示していた。特に顕著であったのは、栄養素ではビタミン C、食品群では野菜類であり、今回の結果は、認知機能低下群で摂取量が有意に多い傾向を示した。n-3 系脂肪酸と鉄も機序から考えた場合とは逆の結果が観察された。

認知症ならびに認知機能の低下に関しては、栄養以外にさまざまな環境要因の関連が示唆されている。これらの影響を適切に評価し、調整しなくては、栄養と認知症ならびに認知機能低下との関連を検討することは困難である。加えて、認知症ならびに認知機能の低下によって、生活は変化を余儀なくされ、その一部として、食生活、すなわち、栄養素・食品群摂取量も変化することが容易に想像される。そのため、横断的検討では、『因果の逆転』現象が観察される可能性があるものと考えられる。この問題を解説するためには、縦断的研究手法、すなわち、コホート研究を行う必要がある。しかしながら、認知機能の低下は徐々に進行するために、認知症の発症や認知機能の変化(低下)を捉えるには長い年月を要する。今後は、認知症に罹患していない、または、認知機能が正常な集団を用いたコホート研究の実施が必要であろう。今回の研究の対象者を追跡し、認知機能の変化ならびに生活習慣の変化を追うことが可能になれば、コホート研究としての検討も可能である。また、別の集団を設定する場合でも、この研究で開発され、採用された調

査方法を用いることが可能である。これらの意味において、今回の研究は近い将来の認知症と栄養との関連を明らかにするうえで重要な基礎を固めたと評価することができるであろう。

#### E. 結論

妥当性が明らかにされている検討されている自記式食事歴法質問票(DHQ)を用いて習慣的な食事摂取量を調査し、栄養素・食品群摂取量を算出した。同時に、MMSEを用いて認知機能検査を行った。今回の検討では、認知機能に影響を与える可能性が明らかにされている食事以外の要因である喫煙、運動習慣なども同時に調査した集団を用いて、これら交絡要因の影響を多元配置分散分析を用いて調整したうえで、すべてのデータがそろっていた282人を解析対象として、栄養素・食品群摂取量とMMSEスコアとの関連を検討した。

MMSEスコアが24点以下を低下群、25点以上を正常群として、性、年齢、現在喫煙の有無、定期的な運動習慣の有無を調整したうえで、2群間のエネルギー・18種類の栄養素・10種類の食品群摂取量について平均値の差を検定した。栄養素と食品群摂取量は密度法を用いてエネルギー摂取量を調整した値を用いた。

低下群の摂取量が有意に少なかったものはエネルギー( $p < 0.05$ )のみであり、低下群の摂取量が有意に多かったものは、ビタミン C( $p < 0.001$ )とナトリウム( $p < 0.05$ )であった。MMSEスコアが26点以下を低下群、27点以上を正常群とした解析では、n-3系脂肪酸、ビタミン C、総食物繊維、カリウム、マグネシウム、鉄で有意な差が観察され、これらすべてで低下群のほうで摂取量が多かった( $p < 0.05$ )。しかしながら、今回得られた結果は、欧米を中心としたいままでの研究結果と一致しないものが多かった。認知症ならびに認知機能の低下に関しては、栄養以外にさまざまな環境要因の関連が示唆されてい

る。これらの影響を適切に評価し、調整しなくては、栄養と認知症ならびに認知機能低下との関連を検討することは困難であろう。加えて、認知症ならびに認知機能の低下によって、生活は変化を余儀なくされ、その一部として、食生活、すなわち、栄養素・食品群摂取量も変化することが容易に予想される。そのため、横断的検討では、『因果の逆転』現象が観察される可能性があるものと考えられる。この問題を解説するためには、縦断的研究手法、すなわち、コホート研究を行う必要がある。しかしながら、認知機能の低下は徐々に進行するために、認知症の発症や認知機能の変化(低下)を捉えるには長い年月を要する。今後は、認知症に罹患していない、または、認知機能が正常な集団を用いたコホート研究の実施が必要であろう。今回の研究の対象者を追跡し、認知機能の変化ならびに生活習慣の変化を追うことが可能になれば、コホート研究としての検討も可能である。また、別の集団を設定する場合でも、この研究で開発し、採用された調査方法を用いることが可能である。これらの意味において、今回の研究は近い将来の認知症と栄養との関連を明らかにするうえで重要な基礎を固めたと評価することができるであろう。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし。

### 2. 学会発表

なし。

表1 栄養以外の要因と認知レベルとの関連

	MMSEが24点以下を低下とした場合(人)				MMSEが26点以下を低下とした場合(人)			
	低下群 (n=38)	正常群 (n=244)	合計 (n=282)	p-値*	低下群 (n=126)	正常群 (n=156)	合計 (n=282)	p-値*
年齢階級								
60～64歳	7	54	61	0.49	28	33	61	0.56
65～69歳	9	74	83		33	50	83	
70歳以上	22	116	138		65	73	138	
性								
男性	14	78	92	0.77	30	96	126	0.29
女性	24	116	140		46	110	156	
定期的な運動習慣								
あり	14	78	92	0.55	40	52	92	0.78
なし	24	166	190		86	104	190	
現在の喫煙習慣								
非喫煙	36	232	268	0.45	121	146	267	0.36
喫煙	3	12	15		5	10	15	

\* カイ2乗検定のp-値。

表2 エネルギーおよび栄養素摂取量(平均)と認知レベルとの関連

	MMSEが24点以下を低下とした場合						MMSEが26点以下を低下とした場合					
	解析モデル1			解析モデル2			解析モデル1			解析モデル2		
	低下群 (n=38)	正常群 (n=244)	p-値	低下群 (n=38)	正常群 (n=244)	p-値	低下群 (n=126)	正常群 (n=156)	p-値	低下群 (n=126)	正常群 (n=156)	p-値
エネルギー(kcal/日)	1705	1829	0.07	1775	1900	0.05	1796	1825	0.54	1874	1883	0.51
栄養素												
たんぱく質(%エネルギー)	13.79	13.85	0.87	13.45	13.46	0.87	14.08	13.64	0.61	13.69	13.31	0.05
炭水化物(%エネルギー)	6.69	6.06	0.64	58.88	58.43	0.64	59.41	60.69	0.08	57.60	59.08	0.08
脂質(%エネルギー)	5.59	5.04	0.31	21.46	22.25	0.28	23.68	22.80	0.15	22.55	21.85	0.13
アルコール(%エネルギー)	2.58	2.00	0.45	5.58	5.14	0.30	2.17	2.00	0.76	5.58	4.97	0.67
n-3系脂肪酸(mg/1000kcal)	0.39	0.37	0.49	1.28	1.23	0.49	1.31	1.21	0.03	1.30	1.21	0.03
n-6系脂肪酸/n-3系脂肪酸比	0.74	0.91	0.09	4.09	4.35	0.09	4.40	4.43	0.75	4.28	4.33	0.75
ビタミンB <sub>1</sub> (mg/1000kcal)	0.12	0.09	0.36	0.45	0.43	0.34	0.44	0.46	0.13	0.44	0.43	0.11
ビタミンB <sub>2</sub> (mg/1000kcal)	0.19	0.16	0.95	0.73	0.73	0.95	0.78	0.77	0.65	0.73	0.73	0.64
ビタミンC(mg/1000kcal)	87.59	72.98	0.004	82.84	68.28	0.003	78.63	71.97	0.06	74.01	68.58	0.05
カロテン(μg/1000kcal)	2545	2452	0.69	2523	2430	0.68	2520	2420	0.54	2495	2415	0.001
ビタミンD(μg/1000kcal)	4.59	4.65	0.87	4.48	4.51	0.87	4.82	4.50	0.15	4.69	4.39	0.15
総食物繊維(g/1000kcal)	8.26	8.83	0.10	8.48	7.92	0.07	8.63	8.11	0.03	8.27	7.84	0.02
ナトリウム(mg/1000kcal)	2327	2142	0.04	2334	2144	0.04	2212	2130	0.19	2218	2148	0.18
カリウム(mg/1000kcal)	304.3	249.4	0.34	1386	1340	0.29	1435	1377	0.06	1375	1330	0.04
マグネシウム(mg/1000kcal)	145.8	145.2	0.69	142.8	141.0	0.66	149.3	142.3	0.01	144.9	139.0	0.01
鉄(mg/1000kcal)	4.30	4.28	0.90	4.18	4.15	0.89	4.40	4.19	0.03	4.26	4.09	0.02
亜鉛(mg/1000kcal)	4.35	4.29	0.42	4.30	4.24	0.39	4.33	4.27	0.15	4.28	4.23	0.13
銅(mg/1000kcal)	0.73	0.72	0.56	0.72	0.71	0.53	0.73	0.71	0.10	0.72	0.71	0.08

解析モデル1: 交絡因子の調整なし(対のいない検定)。

解析モデル2: 交絡因子の調整あり(多元配置分散分析)。調整した交絡因子=年齢、性、現在喫煙の有無、定期的な運動習慣の有無。

表3 食品群摂取量(平均: g/1000kcal)と認知レベルとの関連

	MMSEが24点以下を低下とした場合						MMSEが26点以下を低下とした場合					
	解析モデル1			解析モデル2			解析モデル1			解析モデル2		
	低下群 (n=38)	正常群 (n=244)	p-値	低下群 (n=38)	正常群 (n=244)	p-値	低下群 (n=126)	正常群 (n=156)	p-値	低下群 (n=126)	正常群 (n=156)	p-値
穀類	249.4	246.7	0.77	248.0	245.9	0.77	241.6	251.4	0.17	240.4	250.0	0.13
いも類	25.08	25.83	0.79	26.83	26.50	0.79	23.69	26.38	0.17	24.82	27.64	0.17
菓子類	18.98	25.13	0.01	15.71	21.48	0.01	22.72	25.58	0.08	21.79	13.52	0.07
豆類	10.18	10.51	0.72	10.34	10.70	0.72	11.32	9.77	0.02	11.56	10.07	0.01
果実類	44.65	41.34	0.29	44.02	40.59	0.28	44.72	39.42	0.01	44.25	39.21	0.01
野菜類	287.3	252.2	0.02	276.8	241.7	0.01	271.1	245.6	0.01	260.8	239.1	0.01
魚介類	5.64	5.54	0.76	5.93	5.81	0.76	5.61	5.50	0.65	5.88	5.79	0.64
肉類	31.94	29.00	0.77	60.67	59.05	0.72	27.78	30.71	0.67	60.48	58.58	0.60
卵類	423.1	481.5	0.16	407.0	462.4	0.15	464.3	481.3	0.55	440.2	461.4	0.55
乳類	42.60	42.30	0.92	43.42	43.12	0.92	43.69	41.25	0.26	44.05	42.31	0.26

解析モデル1: 交絡因子の調整なし(対のいない検定)。

解析モデル2: 交絡因子の調整あり(多元配置分散分析)。調整した交絡因子=年齢、性、現在喫煙の有無、定期的な運動習慣の有無。

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

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

過去3ヵ年の研究において認知症患者への栄養学的介入を行い、その効果と問題点を報告してきたが、介入効果は栄養指導の遵守度に依存することが解ってきた。今回、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継続し、栄養指導の遵守と効果に関して解析した。また、認知症患者の栄養状態を総エネルギー摂取量および血清脂質、75g 糖負荷試験により分類し、症例別の糖脂質代謝異常を明らかにした。

対象は栄養介入群、認知症患者 64 例(71.0±9.2 歳)。このうち遵守例が 27 例(70.3 ±7.8 歳)、非遵守例 37 例(71.5±10.1 歳)、であった。対照とする栄養非介入群は認知症患者 91 例(71.6±8.4 歳)であった。栄養学的介入法は栄養状態の症例ごとの特徴に応じて、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。

調査し得た認知症患者 128 例のうち 121 例(94.5%)がエネルギー摂取過剰で、エネルギー摂取過剰群は高脂血症が 37 例(29%)、糖尿病を示さない高インスリン血症 41 例 (32%)、糖尿病 15 例(12%)、糖脂質代謝正常群 28 例(22%)に分類された。栄養介入 64 例中遵守群は 27 例、非遵守群は 37 例であった。全体での経過は遵守群では MMSE 得点は維持あるいは改善し、非遵守群、非介入群に比較すると 2.5 年後には有意差を示し、それぞれ 5.2 点、6.2 点の差となり、これらの傾向は MMSE20-23 の軽症 AD 群、10-19 の重症 AD 群、MCI 群についても同様でそれぞれの遵守群において 2.5 年間 MMSE 得点は減少しなかったが、非遵守群、非介入群では 2.5 年目には遵守群に比して有意に減少した。

以上より認知症患者の栄養状態を評価し、それに見合った栄養介入を行うことと、その指導を遵守することで MCI や軽症 AD のみならず、重症 AD の進行を抑制することが可能であった。

研究協力者

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

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

本は過去 3 ヵ年行った方法を継続し野菜・果物と魚摂取の推奨であるが、きめ細かい指導を行うために、認知症患者ごとの栄養状態を総エネルギー摂取量と糖脂質代謝異常により分類した。なお、同時介入ではなくまた途中脱落があり、対象数が過去の報告とは一致していない。

A. 研究目的

軽度認知機能障害(MCI)例とアルツハイマー病(AD)患者に対し、栄養介入を継続し、栄養指導の遵守と効果に関して解析した。栄養学的介入の方法の基

B. 対象および方法

対象は栄養介入群として認知症 64 例 71.0±9.2 歳(男性 24 例、女性 40 例)。このうち MMSE 10-19 が 23 例(男性 7 例、女性 16 例、70.3±9.5 歳)、MMSE

20-23が20例(男性8例、女性12例、72.8±8.2歳) MCIが21例(男性9例、女性12例、70.0±9.8歳)であった。栄養非介入群は認知症患者91例(男性45例、女性46例、71.6±8.4歳)このうちMMSE 10-19が44例(男性20例、女性24例、71.7±8.4歳)、MMSE 20-23が25例(男性15例、女性10例、71.6±8.9歳)、MCI 22例(男性10例、女性12例、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。

栄養介入をよりきめ細かくするため、認知症患者の栄養状態を総エネルギー摂取量により分類し、総エネルギー摂取過剰群については75g糖負荷試験などを行い、糖脂質代謝異常の分類をした。また、糖尿病罹患率と高インスリン血症の割合を解析し、肥満度は体格指数(BMI)にて評価した。

栄養学的介入は栄養状態の特徴に応じて偏食・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、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、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、表1に示すように点数で評価した。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これまでと同様に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ヵ月後、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75g糖負荷試験を施行した。

栄養介入効果は栄養指導の遵守に依存するため、認知機能の推移は遵守群、非遵守群、非介入群の3群について比較検討した。また、全例にアリセプトを処方した。

(倫理面での配慮)

本研究を行うにあたり、自治医科大学疫学倫理審査委員会の承認を得ており、介入研究参加者に関しては患者および家族より、文書による同意を得た。

表1 栄養指導と遵守度

	目標	遵守得点
1 魚	1日最低1回	1.0
2 野菜 果物	1日最低2回 1日最低1回	1.0
3 摂取カロリー	摂取過剰→減量 摂取過少→増量	1.0
4 甘いもの	最小限にする	1.0

遵守得点(4.0:満点) 1.0:完全、0.5:半遵守、0:遵守しない

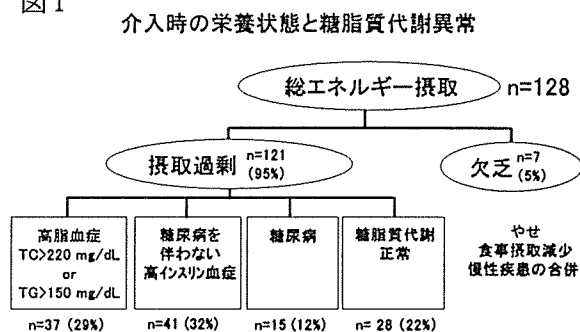
### C. 研究結果

#### 1 認知症患者の栄養状態と糖脂質代謝異常

調査し得た128例のうち121例(94.5%)がエネルギー摂取過剰でわずか7例(5.5%)は欠乏状態で、食事摂取量が少なく、やせや慢性疾患の合併があった。

エネルギー摂取過剰群は高脂血症が37例(29%)、糖尿病を示さない高インスリン血症41例(32%)、糖尿病15例(12%)、糖脂質代謝正常群28例(22%)に分類された(図1)。

図1



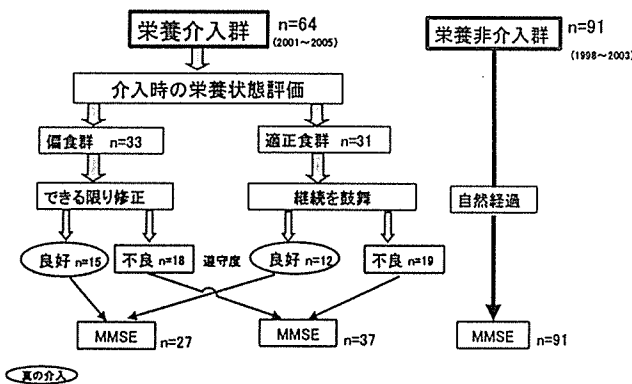
## 2. 認知症患者と高インスリン血症、肥満

糖尿病罹患率に関して、MCI32例、AD119例と正常対照65例で比較したところ有意差はなかった( $p=0.192$ , NS)が、高インスリン血症に関してはMCI、ADいずれも正常対照に比して有意に高い割合を示していた( $p=0.04$ ,  $0.006$ )。また、男性ではAD23例と正常対照13例で高インスリン血症の割合に有意な差はなかったが、女性ではAD21例と正常対照14例ではAD群の方が有意に高インスリン血症を示す割合が高く( $p=0.009$ )、男女差が認められた。なお、BMIが25を越える肥満の割合は男女とも、認知症患者と正常対照者に有意な差はなかった。

## 3 栄養学的介入

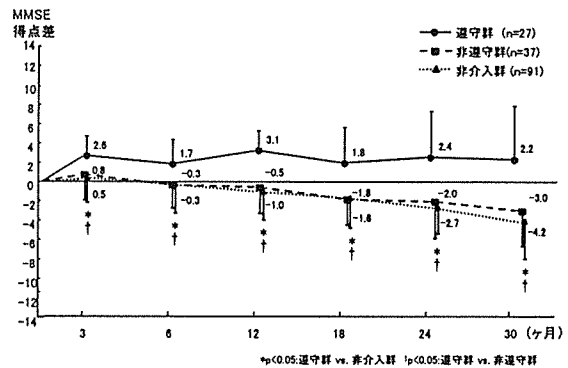
栄養介入64例中遵守群は27例、非遵守群は37例であった(図2)。

図2



全体での経過は遵守群では得点は維持あるいは改善し、非遵守群、非介入群に比較すると2.5年後には有意差を示し、それぞれ5.2点、6.2点の差がついた。(図3)。改善6例についてはMMSE改善に伴って、脂質エネルギー比率低下、 $\beta$ カロテンおよびビタミンCの摂取が増加したが非改善3例ではいずれも増加していなかった。

図3 認知機能の変化 認知症全体



認知症患者をMCI群、MMSE20-23のAD軽症群、10-19のAD重症群またに分けて集計しても同様で図2、3、4に示すようにいずれの遵守群も2.5年間MMSE得点を維持あるいは改善したが、非遵守のMCI群、軽症群、重症群は徐々に悪化し2.5年目にはそれぞれMMSE得点が6.3、2.2、2.7点減少し、有意差を示した(図4、5、6)。

図4 認知機能の変化:MMSE 24-27

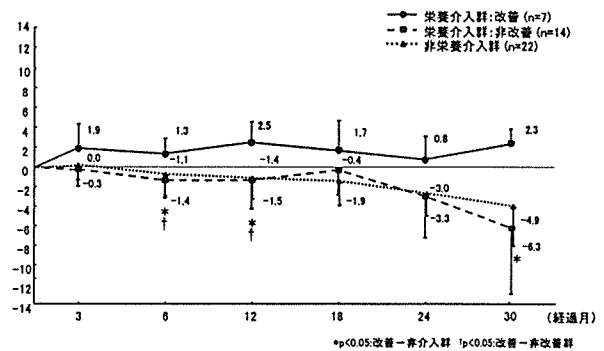


図5 認知機能の変化:MMSE 20-23

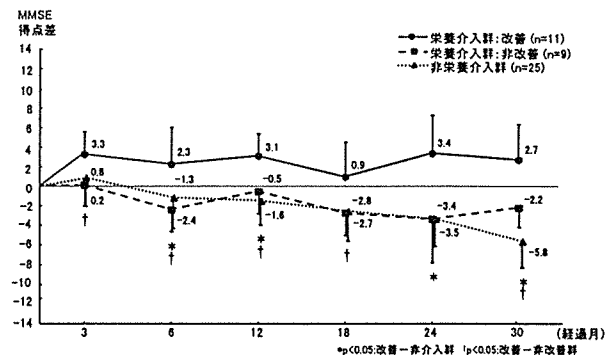
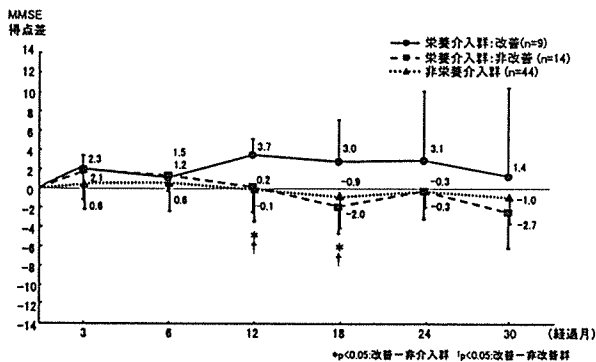
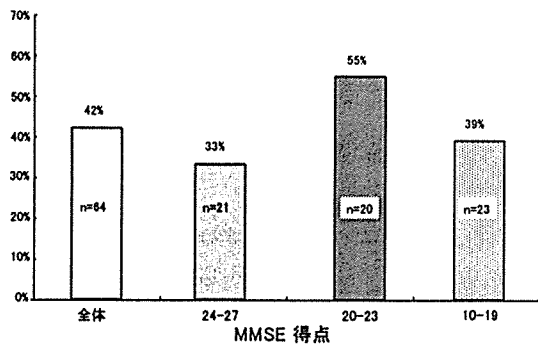


図6 認知機能の変化:MMSE 10-19



以上の結果より遵守率が重要であることが明らかとなった(図7)。

図7 認知機能別にみた栄養介入1年後の遵守率



#### D. 考察

認知症患者の栄養状態と糖脂質代謝異常については94.5%がエネルギー摂取過剰状態であることが解ったが、さらに高脂血症、糖尿病を示さない高インスリン血症、糖尿病、糖脂質代謝正常の4群に分類されたため、個々の問題点がきめ細かく抽出できた。そして、従来の栄養介入ガイドラインにこれらの問題点を加味したため、栄養介入の精度が上昇した。

しかし、栄養介入の効果はいくら個別にきめ細かく行ってもそれを遵守してくれなければ効果のないことが明確に示された。つまり、栄養介入遵守群は、MCI, 軽症、重症いずれの群においても2.5年間認知機能の低下がなかったのに比較して、栄養介入非遵守群

は非介入群と同様な経過をたどり、1.5年以降は低下していった。栄養介入遵守率を上げるには、遂行可能な患者と家族背景が鍵となるが、それらは多様であるため、今後は社会支援体制の充実も不可欠と考えられる。

#### E. 結論

認知症患者の栄養状態と糖脂質代謝異常については94.5%がエネルギー摂取過剰状態であり、それらは、高脂血症、糖尿病を示さない高インスリン血症、糖尿病、糖脂質代謝正常の4群に分類された。したがって認知症発症予防には食べ過ぎないことが必要であり、いったん発病した場合は、個別の栄養状態と糖脂質代謝の異常に応じた栄養介入の遵守により進行を抑制することが可能であった。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

論文発表

なし

#### 著書・総説

- 大塚 美恵子:アルツハイマー危険因子と予防の可能性—食事・栄養—. Modern Physician ;25(9):1073-1076. 2005 新興医学出版社
- 大塚 美恵子: 女性の認知症・アルツハイマー病と生活習慣. CURRENT THERAPY 24(2):49-52, 2006 ライフメディコム
- 大塚 美恵子: 生活習慣によるアルツハイマー病の予防 食事・栄養. CURRENT THERAPY 24(3):51-55, 2006 ライフメディコム

## 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. 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
4. Otsuka M, Murayama T, Ueki A: Orthostatic headache caused by spontaneous cerebrospinal fluid leak. 12<sup>th</sup> Congress of the International Headache Society 2005.10.9-12, Kyoto
5. 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
6. 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



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

### 食事指導による赤血球膜脂肪酸組成の改善効果の3年間の検討

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

我々は従来から脂肪代謝の障害と痴呆との関係に注目してきており(文献1~6)、平成15年に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、また平成16年春の報告では食事指導により被検者の細胞膜脂質組成がどう改善したのかを報告した(11)。今回はその後も食生活指導を行った者14例について、本格的な食事指導開始後3年目の赤血球膜脂肪酸組成の変化を報告する。すなわち、ここで比較したのは、(a)通常受診継続時の脂肪酸組成、(b)1年半に渡り栄養士による数回の指導を行った直後の値、(c)およびその終了後、主治医による毎月の受診時に簡単な指導のみを平均1年半続けた結果、の3回分のデータである。

結果は、(1)栄養士の食事指導後1年半の経過によって、指導前に比べ細胞膜のEPA, DHA, DPAなどのn-3系不飽和脂肪酸は有意に増加し( $p < 0.01$ )、n-6/n-3比も低下した( $p < 0.001$ )。(2)その後1年間主治医による指導後もこの効果は持続していたが、多少の変化が生じた。すなわち、DHAは前年とほぼ同様であるが、n-6/n-3比はさらに低下した( $p < 0.05$ )。一方EPAは減少傾向にあった( $p < 0.01$ )が、アラキドン酸には変化がなかった。また $\alpha$ リノレン酸は減少傾向( $p < 0.05$ )、リノール酸は増加( $p < 0.01$ )していた。

これらから、全体としては栄養士の食事指導で生じた効果はその後の1年間の通院後も基本的には維持されたと考えられる。他方、EPAよりDHAが増加しやすいなどの点については、地域の食生活(魚の種類や入手のしやすさなど)が関与することが予想されるため、どこまで一般化できるかについては、さらに検討する余地があると思われた。

また、HDSやMMSEでは、重症群では低下が認められたものの、全体としては有意な変化はみられず、食事指導の有効性と矛盾しない結果であった。

#### 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 臨床心理士  
猪股祥子:秋田大学医学部保健学科 助手  
木村京子:平鹿総合病院 管理栄養士

#### A. 研究目的

本研究ではごく軽い痴呆の兆候が出た被検者(mild cognitive impairment ;MCI)を主たる対象として危険因子を同定し(6~10)、これらを改善することが痴呆予防につながることを実証することを目指している。とりわけ、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、脳精神機能を改善することが判明しつつある。

昨年度までに、脂肪酸の持つ意味について脳のMRI所見との関連を検討し、食事指導により、ビタミンやコレステロールに加え、脂質組成にも改善がもたらされることを報告した(11,12)。

今年度は、過去に平均1年半にわたって栄養学的介入を続けた患者の中から、食事指導終了後一年以上たってから採血し、介入による脂肪酸組成の改善効果が持続しているか否かを検討した結果を報告する。

## 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歳前後のMCI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入している。

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

じ被検者は同じ検者が再検した。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中の割合(%)で表したものを、各々の項目については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。

本研究計画全体としては、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ところでビタミンや脂質の検査を行い、指導の影響を調べた。今回はその後さらに約1年半、主治医から生活習慣病について啓蒙と指示を受け続けたところで採決測定したデータを用いた。

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た。また今回の報告にはビタミン類やMRIデータの解析は含まなかった。

## C. 結果

### 1) 赤血球膜脂肪酸分画への影響

(表は最後部にまとめて掲載)

表1には、今回の被検者の背景データを示した。表2には介入前後における一般血液データを示した。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。ヘモグロビン値もごくわずかだが有意に低下している。これらの変化はいずれも、脂肪とカロリー制限を含む栄養管理の影響が考えられる。BUNの上昇は、魚の摂取を進めたことと関連するかもしれない。

表3には、平均1年半にわたる食事指導の前後、およびその約1年半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。前回(10)は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検定を行ったが、今回は3回の測定を行えた人数が14名と少なかったためにすべてのデータを用いてt検定を行った。

その結果、食事指導後にはEPA, 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、n-6/n-3比は有意に低下していた。またパルミチン酸、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(11)。n-6系ではDHFAが増加していた。

アラキドン酸(AA)自体の割合には有意な変化はなかったため、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。

栄養士の指導後約1年半で再検した膜の脂肪酸組成では、EPAはやや低下した( $p < 0.01$ )が、DHAは上昇が続き( $p < 0.01$ ) n-6/n-3比もさらに低下していた。アラキドン酸には有意な変化はなく、リノール酸はやや増加、 $\alpha$ リノレン酸はやや減少の傾向を示した。

DHAが増加し、n-6/n-3比の低下が続いていることは、総じて脂肪酸代謝は望ましい方向へ動いていると思われ、栄養士の介

入後には主治医からの指導だけになったとは言え、ひとたび家族も含めて導入された効果は継続する者と思われた。

## 2) 血中ビタミン濃度への影響

表4には参考までに今回の対象者14例の、栄養士による食事指導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Eは有意に増加した( $p < 0.01$ )が葉酸はむしろ低下し( $p < 0.01$ )、ホモシステインはやや上昇した( $p < 0.05$ )。葉酸の低下とホモシステインの上昇は望ましいものではなく、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た。さらに1年後のデータがないので確かなことは言えないが、栄養士による指導で魚肉の摂取が増えた割には、生野菜の摂取量は増えなかった可能性が考えられる。

## 3) HDS と MMSE

表5で示したごとく、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。いずれも有意な変化は認められない。MMSEの平均値はやや低下しているが、偏差が大きいため有意にはならない。しかし、前報で述べたごとく、人数を増やせば有意な変化となる可能性はある。少人数の場合には、重症化した者が何名かであるとその影響を受けやすい。

前報では、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が生じた場合は、主として進行した痴呆群(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。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、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と思われる。

#### 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(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(5-9)。昨年度まで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、さらに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改善効果が生じることを確認した(11)。

しかしこれによりHDSやMMSEで測定する精神機能が直ちに改善す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、MMSE 20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の効果が入っているかもしれないが、今回のデータでは被検者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。介入後の平均1年半という短期間では、たとえそれほど機能低下が起きていないとしても、これを持って効果ありとは断言できない。

##### 1) 膜の脂肪酸組成の問題

一昨年データでは、MCI群の赤血球膜において、EPA、DHA、DPAを代表とす

るn-3系多価不飽和脂肪酸にほぼ限定した低下所見を認めた。そしてこの所見が脳室系の拡大に対応する有意な危険因子となっていることを統計学的に示すことが出来た(11)。

これらの脂肪酸は、従来から動脈硬化や発癌の予防に効果があると報告され、また植木らはアルツハイマー型痴呆との関連をも指摘してきた。これらn-3系の多価不飽和脂肪酸が不足すれば、細胞膜の硬化や機能低下が起きると言われており、このことが脳の形態変化と機能低下に関連してくる可能性は否定できない。

赤血球膜の脂肪酸は、血中脂肪酸と比べれば細胞に取り込まれて代謝あるいは構造化される成分を表現していることには間違いないが、神経細胞自体あるいは神経鞘のミエリン成分とどのような関係にあるのかについてはよくわかっていない。スフィンゴミエリンなどはn-3系ではなく、n-6系の不飽和脂肪酸から合成されると言われており、n-6系に減少が認められることも仮説的には考えられたが、これまでの結果ではn-6系の変化はあまり目立たず、DHLLAが有意な増加を示したにとどまる。

n-6/n-3比は介入後には有意に低下しており、これはn-3系、とりわけDHAの増加が優勢であったためと思われる。

これらの変化が長期的には白質の障害や崩壊を防止するものであるかどうかは、今後さらに厳密な追跡研究によって実証される必要がある。

##### 2) 痴呆予防効果の痴呆スケールによる検討とその問題点

痴呆スケールは、HDSにせよMMSEにせよ、精神症状の影響を大きく受けるので、不眠