

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16～17年度 総合研究報告書

1/3冊

主任研究者 植木 彰

平成18(2006)年 4月

目次

総合研究報告書 1/3冊

I. 総合研究報告

痴呆(認知症)の予防・治療と食事栄養

1. 植木 彰	1
2. 山下 一也	7
3. 宮永 和夫	11
4. 中島 健二	13
5. 佐々木 敏	16
6. 大塚 美恵子	22
7. 苗村 育郎	28
8. 須貝 祐一	37
9. 池田 和彦	41
10. 橋本 道男	46

総合研究報告書 2/3冊

II. 研究成果の刊行に関する一覧表(平成 16 年度)

III. 研究成果の刊行物・別刷(平成 16 年度)

総合研究報告書 3/3冊

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表(平成 17年度)

V. 研究成果の刊行物・別刷(平成 17年度)

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 16～17 年度総合研究報告書

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

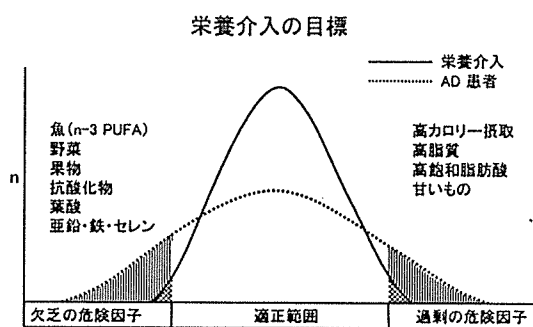
橋本 道男：島根大学医学部環境生理学教室・助教授

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も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られない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の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、亜鉛などの微量元素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が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

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. Shibata N, Ohnuma T, Higashi S, Usui C, Ohkubo T, Kitajima A, Ueki A, Nagao M, Arai H: Genetic association between matrix metalloproteinase MMP-9 and MMP-3 polymorphism and Japanese sporadic Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*

2005; 26: 1011-1014

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 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)総合研究報告書(2カ年のまとめ)

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

地域在住高齢者を対象に認知機能、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。

平成16年度では、島根県の海岸部、中山間部の2地区において検討した。脳血管障害の既往のない中等度から軽度の認知機能障害を有する高齢者134名において、改訂長谷川式簡易知能スケール(HDSR)とDHA/AAにおいては、年齢の影響を補正しても有意の相関が見られた。

平成17年度では、平成16年度の調査地区に加えて、隠岐島において、横断調査と、縦断調査(2年連続検診参加者95名)を行った。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年間の変化で改善群29名、不変群47名、悪化群19名の3群に分け比較検討したところ、脂肪酸では、3群間で有意差を認めなかったが、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、改善群のほう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。

分担研究者

橋本道男:島根大学医学部環境生理学 助教授

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

そこで本研究では、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2年間の検討を行った。

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)の地域在住一般住民である。

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

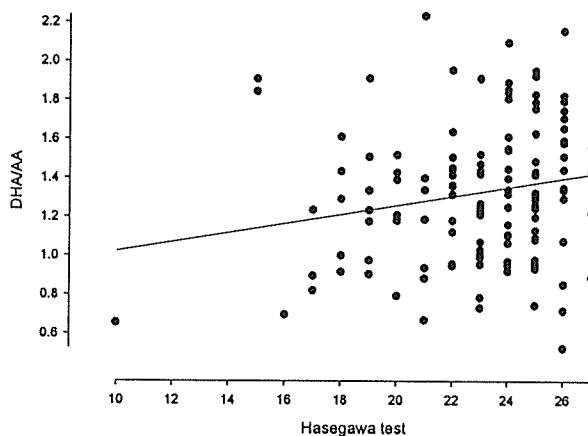
A. 研究目的

超高齢化・少子化時代を迎えた今、認知症予防には非常に高い社会的ニーズがある。新しい薬物療法の開発も進んでいるが、最近では食事栄養を中心とした非薬物療法も注目されている。

C. 研究結果

平成16年度の調査

脳血管障害の既往のない中等度から軽度の認知機能障害を呈する(HDSRにて10点～27点)134名を対象にHDSRとDHA/AAの関連では、年齢の影響を補正しても下図に示すように有意の正相関が見られた($p < 0.05$)。



平成17年度の調査

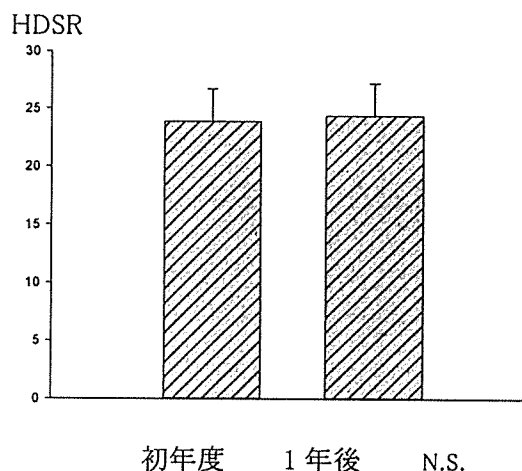
HDSR 下位項目のうち計算の項目と赤血球膜脂肪酸 EPA, DHA/AA, EPA/AA とは有意の正相関($p < 0.005$)、AA とは有意の負相関($p < 0.001$)を示した。

	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

HDSR の1年間の変化

HDSR は初年度(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。



HDSR の変化と食事栄養の関連

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(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。初年度、1年後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、改善群のほう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($p < 0.05$)。

D. 考察

現在までのところ、高齢者における食事脂肪酸と認知機能の関連の報告では、横断調査、縦断調査ともに、魚摂取により認知機能低下が抑制されるとの報告が多い。しかし、魚介類の摂取が少ないとアルツハイマー病になりやすいかどうかについてはまだ意見の一致をみるところには至っていない。

われわれの研究では、対象を脳血管障害の既往のない中等度から軽度の認知機能障

害を呈する例では、認知機能とDHA/AAなど一部の血中脂肪酸との関連性が見られ(平成16年度研究)、また、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た(平成17年度研究)。さらに、1年間のHDSRの変化では、改善群のほうが悪化群に比べて、初年度、1年後の蛋白質、n-3系脂肪酸、魚介類、調味料の項目において、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。

認知症については病態・治療法ともに未だ十分明らかとなっていないのが現状である。しかし、今後、アルツハイマー病の早期発見、早期治療の観点から、正常認知とアルツハイマー病との間の移行状態、すなわち軽度認知障害(MCI)に対しての食事栄養の介入などを行い、アルツハイマー病治療において食事栄養のエビデンスを構築していくことが重要と考えられる。

E. 結論

本研究では、魚介類の摂取と認知機能障害との関係を明らかにした。今後、魚介類の摂取がアルツハイマー病の予防に資することを更に検討していく必要がある。

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, Sakamura Y: Relationships between depression and dietary variety in elderly people living in a community. International Psychogeriatric Association Asia Pacific Regional Meeting, Seoul, 2004,9,10.

2) Sakamura Y, Yamashita K: Relationship among activities of daily living, depression and subjective well-being in elderly people living in a community. International Psychogeriatric Association Asia Pacific Regional Meeting, Seoul, 2004,9,9.

3) 井山ゆり、山下一也: 地域における独居高齢者の保健福祉的支援. 第63回日本公衆衛生学会、松江、2004,10,28.

4) 坂村八恵、山下一也: 高齢地域における家族形態の食物摂取への影響. 第63回日本公衆衛生学会、松江、2004,10,29.

5) 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.

6) 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.

7) 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.

8) 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.

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)総合研究報告書(2ヵ年のまとめ)

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 MMSE 及び HDS-R の心理検査を実施した 246 名(男性 59 名、女性 187 名)について、2 年間の変化(平成 14 年と平成 16 年の間:男性は改善・不変が 37 名、悪化が 22 名、女性は改善・不変が 110 名、悪化が 77 名)と関連因子を検討した結果、対象全体において、葉酸と HbA1c に関連性を認めた。しかし、「状態」と関連性を認めた脂質などの血液成分などの因子は、「予後予測」では関連性を認めなかった。認知機能の「予後予測」に有用な因子として認められた葉酸と HbA1c に注意を払いつつ、今後とも対象者の経過を追って行きたい。

A. 研究目的

平成 13 年 4 月から開始された痴呆と食事栄養についての調査にて関連ありとして抽出された因子(血液、尿、食事内容)が、①いわゆる「状態」を反映する因子としてのみでなく、②「予後予測」のできる因子となるかを検討した。なお、今までの抽出因子と共に、頭部 MRI 所見、食事内容の意識的選択摂取などの内容も新たに追加して検討した。

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 246 名(男性 59 名、女性 187 名)に種々の調査を実施した。調査した内容は①栄養調査、②心理検査、③血液検査、④尿検査、⑤頭部 MRI、⑥栄養調査に後の意識度であり、認知機能の変化との関連の有無を統計学的に検討した(カイ2乗検定及び t 検定)。

C. 研究結果

1. 全体の MMS 値の変化

246 名中、改善・不変が 165 名、悪化が 81 名だった。全体として、急激な MMS の値の変化は見られず、正常群の範囲の者が得点が低下して、痴呆疑い群に落ち込むことはなかった。

なお、MMSE の経年変化において、変化する MMSE の項目を検討した結果、MMSE 得点が減少する場合も増加する場合も、男女ともに引き算の項目と、3 つの言葉の再生(特に電車)の項目の失敗と成功が関連していた。すなわち、得点の変化は、主に引き算と 3 つの言葉の再生によっていた。

2. 知的機能の変化と各種項目の相関

改善・不変群と悪化群の 2 群に分けて、各種の項目との相関を見ると、全体では、葉酸(正)、男女を分けると、男性は、特になく、女性は、葉酸(正)と HbA1c(負)に統計学的有意差が認められた。

正常群の範囲では、男女全体では、葉酸(正)と AI-P(負)、男女を分けると、男性では n-6/n-3(正)、女性では、葉酸(正)、AI-P(負)に統計学的有意差が見られた。

MCI 群の範囲では、男女全体では尿中 8OHdG(正)と尿中 8OHdG 生成速度(正)、男女を分けると、男性では、尿中 8OHdG(正)と生成速度(正)、最低血圧(負)が、女性では、尿中 8OHdG 生成速度(正)、HbA1c(負)、に統計学的有意差が見られた。

3. 知的機能レベルとその後の経過

MMSE 得点の変化を検討すると、全体では改善・不変の者が低下する者より多かった。しかし、正常群は低下する者が多いのに対し、MCI 群と痴呆疑い群は改善ないし不変の者が多かった。学習や介入指導は心理検査による得点の上昇につながると言える。

D. 考察

MMSE と HDS-R 得点の変化と関連因子の検討を通じて、統計学的に有意差を認める因子は予後予測因子になることを意味する。今まで、MMSE の「現在の状態」に関連ないし対応する因子は、数多く抽出し報告できたが、「予後予測」因子としては、対象全体で葉酸と HbA1c を認めたものの、脂質などの血液成分、頭部 MRI 所見、食事の意識的摂取など他には何も認められなかった。今後、認知症予防の観点から、葉酸と HbA1c に注意を払いつつ、対象者個々の経過を観察し、これら結論の正当性を検証して行きたい。

E. 結論

引き続き個々人の経過観察を通して、予後予測因子がこれらの因子のみか否かを検討すると共に、今後とも他の因子(食物の種類と

摂取量、認知リハビリの種類と頻度、環境因子の種類と被曝頻度等)の検討を行い、新たな「予後予測」因子を抽出していきたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 宮永和夫. 痴呆の治療、第46回日本老年医学会学術集会記録、日本老年医学会雑誌 42(1): 49-51, 2005.
- 2) 宮永和夫. 認知症高齢者の薬物療法、通所けあ 3(4):32-40, 2005.
- 3) 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.

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)総合研究報告書(2ヵ年のまとめ)

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

研究課題「痴呆の予防・治療と食事栄養」の分担研究者として、当教室では鳥取県大山町において認知機能スクリーニング検査と自己記入式栄養調査票を用いた栄養調査および血中ビタミン濃度を含む各種血液検査にて認知機能と各種検査所見との関連性を検討し、横断的研究で関連性が示唆された血液成分と認知機能の増悪について検討した。認知機能増悪と高齢、血中中性脂肪低値との関連性が示唆された。

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

し259名(男83名,女176名,平均年齢70.1歳)を対象とした。

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。

A. 研究目的

当教室では,鳥取県大山町において1980年より継続的に疫学調査を行っている。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13年度から15年度にかけて上記の疫学調査に加え「栄養学的介入による痴呆の予防・治療システム」の研究課題に取り組んだ。

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った。

B. 研究方法および結果

平成16-7年度においては平成13-15年度に行われた横断的研究にて平成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

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。

16年度は鳥取県大山町在住の住民146名(男49名,女97名,平均年齢68.2歳)17年度は追跡対象を増や

また横断的研究にて認知機能低値との関連性が示唆された血中初総ホモシステインとの比較においては統計学的には有意ではなかったが認知機能悪化群で総ホモシステイン値が高い傾向を示した

C. 考察およびまとめ

2年間の調査研究により、高齢者の認知機能の増悪と年齢、中性脂肪値との関連性が示唆された。また横断的研究で認められた血中総ホモシステイン濃度との関連性においても傾向が認められ、今後さらなる長期的かつ詳細な追跡調査を行なう必要があると考えられた。

G. 研究発表

平成16年度

学会発表

1. 楠見公義 他. 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調査、第45回日本神経学会総会、東京、5月11～14日、2004
2. 涌谷陽介 他. アルツハイマー病(AD)におけるγセクレターゼ関連遺伝子の解析、第45回日本神経学会総会、東京、5月11～14日、2004
3. 涌谷陽介 他. Presenilin 1 遺伝子に Tyr154Asn 変異を認めた痙性対麻痺を伴うアルツハイマー病の一例、第19回日本老年精神医学会、松本、6月25～26日、2004
4. Y. Wakutani et al. Mutational analysis of PSEN1, PSEN2 and APP in a Japanese population. The 9th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders. Philadelphia, July 17-22, 2004
5. M. Kusumi et al. Plasma homocysteine, serum vitamin C levels and cognitive function. The 9th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders. Philadelphia, July 17-22, 2004
6. M. Kusumi et al. Cognitive function is associated with serum homocysteine and vitamin C in Japanese older population. International Academy Nutrition & Aging(IANA), Tokyo, Oct.1-2, 2004
7. 涌谷陽介 他. アミロイド前駆体蛋白遺伝子

(APP)のIVS17-10 T/C多型の同定とアルツハイマー型痴呆症との関連について、第23回日本痴呆学会、東京、9月29～30日、2004

8. 涌谷陽介. アルツハイマー病患者は増加している、第19回「大学と科学」公開シンポジウム アルツハイマー病:治療の可能性を探る、福岡、10月30～31日、2004

論文発表

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;25:147-150.
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;75:1039-1042..
4. 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;109:407-409.
5. Hattori S, Sakuma K, Wakutani Y, Wada K, Shimoda M, Urakami K, Kowa H, Nakashima K. A novel presenilin 1 mutation (Y154N) in a patient

- with early onset Alzheimer's disease with spastic paraparesis. *Neurosci Lett*. 2004 30; 368: 319-22.
6. Wakutani Y, Nakayasu H, Takeshima T, Adachi M, Kawataki M, Kihira K, Sawada H, Bonno M, Yamamoto H, Nakashima K. Mutational analysis of carbamoylphosphate synthetase I deficiency in three Japanese patients. *J Inherit Metab Dis*. 2004; 27: 787-8.
 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]

平成 17 年度

学会発表

1. 楠見公義 他. 認知機能と血中ビタミン、総ホモシステイン濃度との関連性についての検討—大山町研究から—、第 102 回日本内科学会総会・講演会、大阪、4 月 7～9 日、2005
2. 中曾一裕, 楠見公義, 中島健二 他. パーキンソン病における L-dopa 誘発高ホモシステイン血症と認知障害, 精神症状に関する検討, 第 24 回日本痴呆学会学術集会, 大阪, 9 月 30～10 月 1 日, 2005

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.

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)総合研究報告書(2ヵ年のまとめ)

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、海藻類を含めた)、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、