

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(対のなし)-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		40	52	92	0.78
なし	24	166	190	0.55	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(対のなし)-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)総合研究報告書(2ヵ年のまとめ)

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検討した。栄養介入効果は栄養指導の遵守度に依存するため、栄養指導の遵守と効果に関しても解析した。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、遵守度は点数化にて評価した。

対象は最終的に、認知症患者のうち栄養介入群は64例(71.0±9.2歳)、栄養非介入群は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。また、高インスリン血症の解析のために介入前と1年後に75g糖負荷試験を施行した。

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。初年度はAD51例(70.5±7.9歳)をMMSE20-23の軽症AD群(24例(69.1±9.3歳))、10-19の重症AD群(27例(71.6±6.4歳))に分け、MCI群(23例(68.3±8.8歳))の3群での栄養介入・非介入の効果を比較検討した。栄養非介入群はAD69例(71.7±9.0歳)で、このうちMMSE10-19が44例(71.8±9.1歳)、MMSE20-23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。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、重症群では1年以降は得点は徐々に減少していった。しかし、栄養介入効果は栄養指導の遵守度に依存することが判明したため、次年度は遵守度別に介入効果を解析した。栄養介入64例中遵守群は27例(70.3±7.8歳)、非遵守群は37例(71.5±10.1歳)であった。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点の差がつき、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。

認知症発症予防には食べ過ぎないことが必要であり、まず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、さらに、栄養指導を遵守することが重要で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。ADの発症と高インスリン血症の関連は今後の解析が必要と考えられた。

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

## 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、認知機能の改善を図る目的で栄養介入を継続し、栄養指導の遵守と効果についても解析した。栄養学的介入の方法の基本は過去3ヵ年行った野菜・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。

## 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、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 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 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、全例にアリエプトを処方した。

### (倫理面での配慮)

本研究は、自治医科大学疫学倫理審査委員会より承認され、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

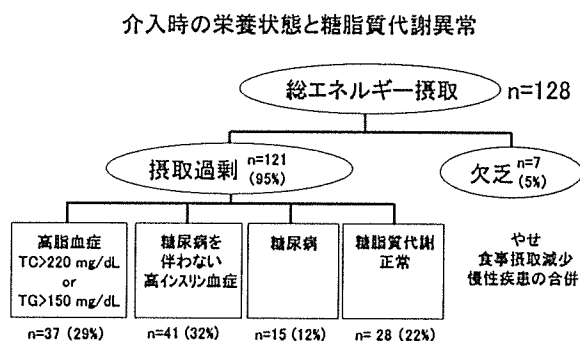
遵守得点(4.0:満点) 1.0:完全、0.5:半遵守、0:遵守しない

### 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%)、脂質代謝正常群28例(22%)に分類された(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いずれも有意に高い割合を示していた(p=0.04, 0.006)。栄養介入8ヶ月後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1例があった。

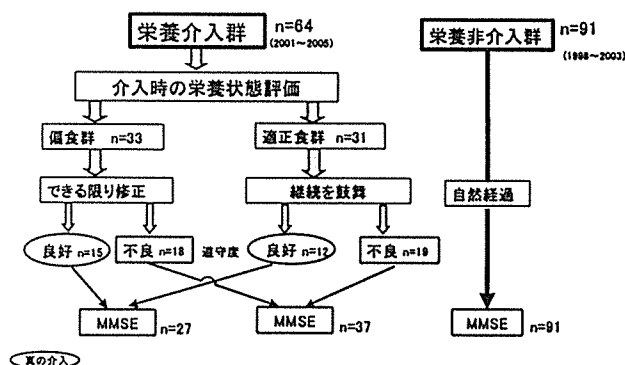
また、男性ではAD23例と正常対照13例で高インスリン血症の割合に有意な差はなかったが、女性では高インスリン血症に関してAD21例と正常対照14例ではAD群の方が有意に高く(p=0.009)、男女差が認められた。なお、BMIが25を越える肥満の割合は男女とも、認知患者と正常対照者に有意な差はなかった。

#### 3. 栄養学的介入

単なる栄養介入と非介入の比較では、軽症AD群24例(69.1±9.3歳)のみ栄養介入によって2.5年間、非介入群69例(71.7±9.0歳)より有意に認知機能を改善させた(p<0.05)。MCI群、重症群では1年以降は得点

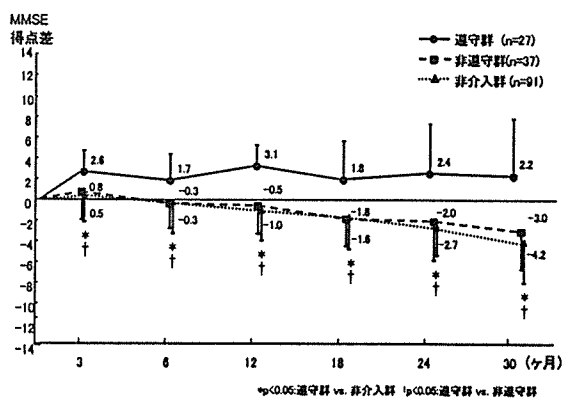
徐々に減少していった。しかし、栄養介入64例を遵守群27例、非遵守群37例に分け解析したところ(図2)、

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点の差があった。(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、βカロテンおよびビタミンC摂取増加したが非改善3例ではいずれも改善していなかった。

図3 認知機能の変化:AD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に図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:24-27

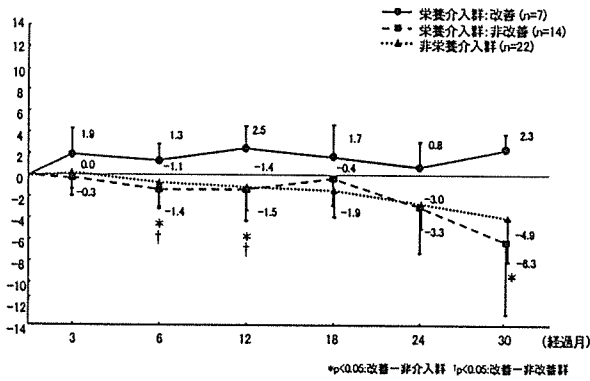


図5 認知機能の変化:20-23

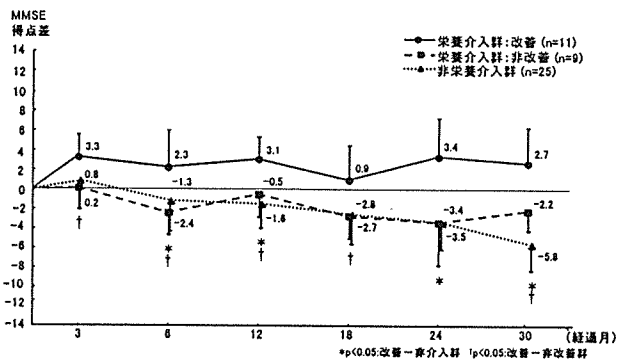
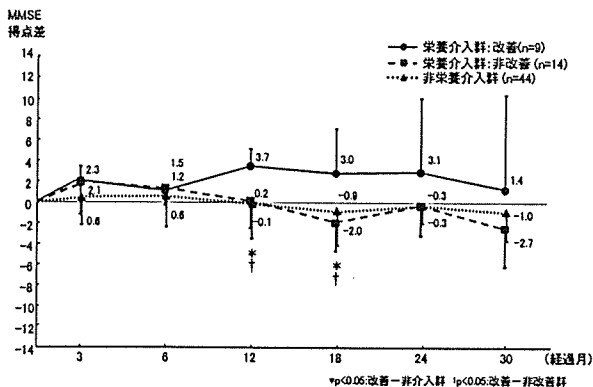
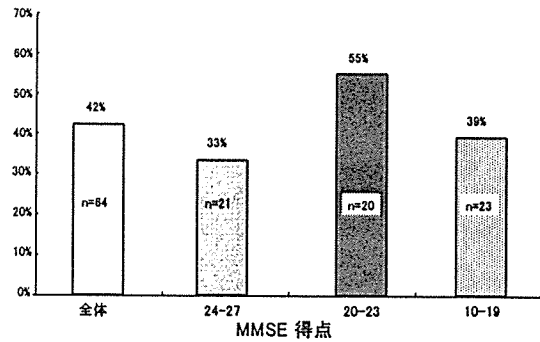


図6 認知機能の変化:10-19



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



うつに関しては、認知機能障害の進行がなくても、軽減される傾向があった。また、日常動作では、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ったり、買い物や郵便局・銀行などへも積極的に外出するようになったことなどが注目された。

#### 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。栄養学的介入による改善点に関しては、見当識や集中力の改善や、また少数例だが短期記憶の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。さらに日常動作も積極的になった。

認知症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。

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患者自身と家族への励ましを欠かさないことや社会支援体制の充実も不可欠と考えられた。

#### 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に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。さらに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

##### 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

##### 著書・総説

1. 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
2. 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 Physiscian* ;25(9): 1073-1076. 2005 新興医学出版社
3. 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
4. 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. 大塚美恵子、植木 彰:痴呆患者に対する食事栄養介入の指標について.日本神経学会総会 2004.5.12-14、東京 P-1-E-12(臨床神経 44: 1045, 2004)
2. Otsuka M, Sato T, Ueki A.: The effect of nutritional intervention on cognitive function in patients with Alzheimer's disease. International Academy Nutrition and Aging (IANA) Symposium on Nutrition & Alzheimer's Disease. 2004.10.1-2, Tokyo. (Proceedings) J Nutrition Health Aging 8(5): 428, 2004
3. 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. 2004.10.1-2, Tokyo. (Proceedings) J Nutrition Health Aging 8(5): 432, 2004
4. Otsuka M, Sato T, Ueki A: Nutritional intervention on cognitive function in patients with Alzheimer's disease. 4<sup>th</sup> European Congress on Nutrition Health and Aging. 2004.11.4-5, Toulouse (Proceedings) J Nutrition Health Aging 8 (6) 438, 2004
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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

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)

## 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、(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が減少しやすくDHAが増加しやすいなどの点については、地域の食生活(魚の種類や入試のしやすさなど)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、痴呆を予防し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、比較のため考慮し、それより良い群と悪い群も混えてある。

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2~4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。期間内に全員の測定を終えることができず、今回は14名について3回の結果を検討した。

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1には、今回の被検者縫う14名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。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、14例すべてのデータを用いてt検定を行った。

その結果、前回報告したごとく、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DHLA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ので、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。

栄養士の指導終了後に約1年半の後、再検した膜の脂肪酸組成では、EPAは低下して( $p < 0.01$ )ほぼ指導前の値に戻ったが、DHAは指導終了後も上昇傾向が続き( $p < 0.15$ )、n-6/n-3比にも低下が見られた( $p < 0.05$ )。アラキドン酸には一貫して有意な変化はなく、リノール酸は一貫して増加の方

向、 $\alpha$ リノレン酸は指導終了後にはやや減少の傾向を示した。

DHAが増加傾向を示し、n-6/n-3比の低下が続いていることは、アラキドン酸が不変であることと合わせると、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。ただし、栄養士の食事介入が終われば、EPAの割合がまた低下したことは喜べない。

## 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もあると思われた。さらに1年半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の検討

表5には、今回の栄養学的介入の前後ならびにその一年半後におけるHDSとMSE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が、MMSEの介入前にくらべ介入終了後1年半(約3年後)の値には $p < 0.05$ で低下傾向が認められた。全体としてMMSEの平均値は低下し続けているが、偏差が大きいためその他は有意にならない。しかし、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すとその影響を受けやすく、今回の14名の中にもそのような者が2名いる。

前報でも、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かった。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)。

##### 1) 知的機能の改善はあるか

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、MMSE20点未満の痴呆患者では、むしろ進行が認められた。今回さらにその1年半後のデータを検討したが、基本的な結論には代わりはなかった。

MCI群で痴呆スケールに悪化がないという結果は、介入効果のよい影響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ぬと言わなければならない。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。また、MMSEはアルツハイマー型痴呆の記銘力に重きが置かれているので、我々の被検者ではむしろHDSの変化の方を重視している。こちらにも3回を通して低下傾向が認められるが、個々の間の比較では偏差が大きくて有意差はない。

##### 2) 膜の脂肪酸組成の問題

指導終了直後のデータでは、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。そして同時にまたこのn-3系脂肪酸低下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。また食事指導によりリノール酸は増加、アラキドン酸は不変であった。

n-6/n-3比は食事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た。

これらの変化が実際に長期的な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。

### 3) アルツハイマー型痴呆を巡る問題点

一般には「アルツハイマー型痴呆」という用語が広義に使用されすぎて、混乱が生じているのは周知の通りである。数年以上の追跡結果で見れば、アルツハイマー病群ではあらゆる痴呆スケールが大きく低下することが避けられず、アルツハイマー病ならびにこれに近いアルツハイマー型痴呆群は、生活習慣病群とは別に扱う必要が生じてくる。著者らは先行研究によってこの知見を得ている。

しかし一般的には、老年痴呆をアルツハイマー型痴呆と呼ぶような粗雑な誤解が流布しており、さらに老年痴呆とそうでない痴呆との鑑別診断の重要性も等閑視されている。我々がターゲットとしている、生活習慣病を主たる危険因子とする脳障害と痴

呆は、厳格には老年痴呆ではない。高脂血症やアルコール、高血圧が生じる脳障害はあくまで生活習慣病としての痴呆であり、現在の我が国の痴呆問題の大部分がこの範疇に属すると考えている。

狭義の初老期痴呆としてのアルツハイマー病(群)が存在することも、さらに高齢に至ってから海馬萎縮をと同様な神経病理所見を示す類似の病体が生じる例があることも否定するものではないが、人数としては生活習慣病ベースの脳障害の方が圧倒的に多く、社会的対策は何よりもこの方向に求められなければならないだろう。

### E. 結論

(1) 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。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。

(2) 今回の対象群においては、栄養学的介入により魚の摂取量は増えたと思われるが、野菜の摂取は長くは続かず、ビタミンCやビタミンB12の増加は観られなかった。総コレステロールは低下していないのにHDLコレステロールの低下があり、コレステロール管理はうまくいっていなかった。MCIグループに対する食事指導には諸種の困難が伴うことを実感し、さらに若年からの食生活改善が必要であることも痛感した。

(3) 不十分な点はあったが、今回のデータで、数回の食事指導によって食事を変えることができれば持続的に膜脂質組成を変えることが可能なことが示された。食事指導により高脂血

症や脂肪酸のアンバランスを危険要因とした脳障害と痴呆には、予防効果が出ることが期待される。

#### F. 研究発表

1. Namura, I: Alcoholic brain damage and dementia viewed by MRI ----- with special reference to frontal atrophy and white matter damage in dyslipidemic patients. Psychogeriatrics 2006(in press)

#### G. 関連する先行論文

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、阿部清子、菱川泰夫:痴呆の危険因子としての高血圧の疫学的検討-痴呆群の層別とロジスティック解析の問題点-. 精神医学 41:275-281,1999
5. 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
6. 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

7. 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

8. 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

9. 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

10. 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

11. 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予防の可能性. 厚生科学研究費補助金 効果的医療技術の確立推進臨床研究事業「栄養学的介入による痴呆の予防・治療ステム(植木班)」(分担)総合研究報告書(3カ年のまとめ) p.12-23, 2004

12. 苗村育郎、菅原純哉、猪又祥子、武村尊生. 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―. 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(植木班)」研究報告書p.24-37,2005

謝辞;本研究においては、同じ研究班で長年  
ご指導いただいた、島根大学医学部環境生理  
学教室の橋本道男先生にお願い申し上げた。  
ご尽力とご指導に篤く感謝申し上げる次第で  
あります。



症例数: 14例(男2:女12)  
 年齢: 68.9±5.2歳(57~76歳)  
 身長: 152.0cm±6.9cm(138.0~164.0cm)  
 体重: 53.9kg±9.3kg(38.0~67.0kg)  
 BMI: 23.2±2.8(17.8~27.6)

表1: 対象患者の背景

変数名	平均±標準偏差		差	差のSD	t	df	p	有意差
	指導前	指導後						
TP (mg/dl)	7.6±0.3	7.6±0.4	0.03	0.17	0.56	9	0.59	—
GOT (IU/dl)	24.9±9.5	22.3±6.5	2.58	5.93	1.5	11	0.16	—
BUN (mg/dl)	16.5±12.0	19.6±15.5	-0.02	4.07	-2.4	9	0.04	↑*
UA (mg/dl)	6.3±1.7	6.5±3.4	-0.18	1.73	-0.2	3	0.85	—
T. cho (mg/dl)	205±35	203±37	2	31.2	0.23	12	0.82	—
HDL-C (mg/dl)	62±14.1	58±11.5	2.88	6.3	2.22	12	0.04	↓*
LDL-C (mg/dl)	124±37	123±41	1.3	36.5	0.11	9	0.91	—
TG (mg/dl)	98±48.6	107±72.2	-9	52.4	-0.61	12	0.54	—
FBS (mg/dl)	107±19	110±25	-2.58	26.9	-0.33	11	0.75	—
WBC (/ml)	6116±1679	5883±1521	233.3	1409	0.58	11	0.58	—
Hb (g/dl)	13.4±1.5	13.2±1.6	0.23	0.29	2.76	11	0.018	↓*
Plt. (×10 <sup>4</sup> /ml)	23.7±4.7	22.9±5.9	0.8	1.98	1.36	10	0.2	—

\*: p<.05

表2: 栄養指導前後における一般血液生化学的検査の比較

変数名	リノール酸	$\alpha$ リノレン酸	アラキドン酸	EPA	DHA	EPA/AA	DHA/AA比	n-6/n-3比	
	18:2/n-6	18:3/n-3	20:4/n-6	20:5/n-3	22:6/n-3	-	-	-	
平均±標準偏差	指導前	8.25±1.15	0.19±0.22	9.03±1.25	2.36±0.87	6.53±1.39	0.27±0.10	0.73±0.17	1.91±0.48
	指導後1	9.03±1.49	0.21±0.12	9.45±1.48	3.10±0.86	8.75±1.39	0.34±0.12	0.94±0.18	1.49±0.36
	指導後2	9.73±1.35	0.13±0.02	9.47±1.24	2.31±0.69	9.04±1.83	0.25±0.10	0.98±0.21	1.38±0.29
p	指導前後1	<.01	0.83	0.25	<.001	<.01	<.01	<.01	<.001
	指導前後2	<.001	0.32	0.27	0.74	<.001	0.4	<.01	<.001
	指導後1後2	<.01	<.05	0.92	<.001	0.15	<.01	0.15	<.05
	<前:後2>	↑**	n.s.	n.s.	n.s.	↑**	n.s.	↑**	↓**

\*\*: $p<.01$

表3: 栄養指導前後における赤血球膜脂肪酸の変化

変数名	平均±標準偏差		差	差のSD	t	df	p	有意差
	指導前	指導後						
葉酸 (ng/ml)	10.5±3.45	8.9±3.06	2.61	3.16	3.09	13	0.0087	↓**
ビタミンB6 (ng/ml)	32.0±83.2	12.5±12.9	19.5	83	0.88	13	0.39	-
ビタミンB12 (pg/ml)	730±415	684±427	14.5	123.3	1.4	13	0.182	-
ホモシステイン ( $\mu$ mol/l)	7.82±2.14	9.14±2.57	-1.3	1.87	-2.61	13	0.021	↑*
ビタミンC ( $\mu$ g/ml)	7.19±3.49	8.34±3.44	-1.15	3.23	-1.33	13	0.205	-
ビタミンE (mg/dl)	1.55±0.68	2.66±1.04	-1.12	1.22	-3.4	13	0.005	↑**

\*: $p<.05$ , \*\*: $p<.01$

表4: 栄養指導前後における血中ビタミンの比較

MMSE前	28.1±1.64	] n.s. ]	<.05
MMSE後1	27.6±1.86		
MMSE後2	22.3±5.74		

HDS-R前	25.3±4.22	] n.s. ]	n.s.
HDS-R後1	24.1±4.05		
HDS-R後2	21.6±5.52		

表5: 栄養指導前後のMMSE/HDS-R変化

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)

### 食事摂取量と認知機能の推移に関する研究

分担研究者 須貝佑一 認知症介護研究・研修東京センター研究部長

#### 研究要旨

要介護状態にある特別養護老人ホームの高齢者の栄養摂取状態が入所後の知的機能、日常生活能力の推移にどのような影響を及ぼすかを明らかにすることにある。とくに特別養護老人ホーム利用者の約80%にみられる認知症の進展にどのような影響があるかに焦点をあてる。

そのために特別養護老人ホーム入所者の日常の食事摂取の状況を調べ、栄養摂取状態を評価することとした。同時に調査対象者の日常生活レベル、認知レベル、認知症の有無を検索し、食事摂取の状態と認知機能の推移について調べた。特別養護老人ホームの利用者では、入所後に MMSE で測定される認知機能は在宅の一般高齢者平均 $28.2 \pm 2.9$ より有意に低く、平均で $8.9 \pm 8.7$ であった。一方、食事摂取の状態は概ね良好で、1年間の食事摂取の状態から推算した栄養摂取量と認知レベルを調べると認知機能の低い利用者ほど栄養摂取状態が良好という負の相関を示した。この結果の意義を考察した。

#### A. 研究目的

認知症の発症、進展に食事内容や栄養摂取の状態が深く関わっているとの知見が集積されつつある。多くは一般の住民の中の高齢者を対象とした疫学的調査研究で明らかにされているが、ひとたび要介護状態になった高齢者にあっても食事摂取の状態、栄養摂取の状態がその後の要介護の状態の推移や認知レベルの推移に影響を及ぼすかどうかについての研究は乏しい。本研究は要介護状態となって特別養護老人ホームに入所した高齢者の日常の食事摂取の状態と栄養状態を調べ、食事が入所後の介護状態の推移、認知レベルの推移に影響するかどうかを明らかにすることにある。

#### B. 研究方法

2002年4月に新設開所した東京都杉並区内の特別養護老人ホームの入所者202人(男性80人、女性163人)を調査対象とした。調査同意を得たうえで、入所者の平成16年4月から6月にかけてと平成17年4月から6月にかけての2回にわたり認知能力をMMSEで測定した。測定は専任の臨床心理士が各人に面接して行った。

食事摂取の状態は各人の誕生月内の連続4日間、朝、昼、夕の食事摂取量を観察して調べた。各人の食事摂取量から食品栄養表ソフトを用いて各栄養素の摂取量を算出した。

調査対象者は誕生月ごとに健診を受けており、その際に調べられた身長、体重、血液

一般の所見、血液生化学データを調査、栄養状態を評価した。これらの調査データをもとにMMSEと各栄養素の摂取量の相関を検討した。

### C. 研究結果

平成17年12月までに連続4日間の食事摂取状態が観察された。MMSEは平成16年に入所者全員の調査を完了した。そのうち栄養摂取の状態が測定できたケースは94例である。男性、20例、女性74例、平均年齢は85.8歳で、62歳から105歳までの入所者であった。

平均の介護度は4.0、平均のMMSEは8.9であった。入所者の認知症の有無ではアルツハイマー病が調査した94例中68%を占め、脳血管認知症は9%に過ぎなかった。その他の認知症は約5%、認知症を認めず、生理的な老化あるいは虚弱によると考えられたケースは調査できた94例中18%であった。このことから入所者の約80%に何らかの認知症がみられたことになる。

誕生日月健診による血液データとMMSEによる認知レベルとの相関では血中コレステロール値がMMSEと有意の正の相関( $r=0.231, p<0.1$ )を示したが、その他血液中総たんぱく、血糖、中性脂肪、尿素窒素など栄養指標を示す血液所見とは相関が認められなかった。

入所者94例の食事摂取による一日の総熱量の平均は1047.3キロカロリーで、うち、800キロカロリーを下回っていたのは8例、8.5%であった。8例中6例は自立レベルで、MMSE零点が2例混じってはいるが、MMSEの平均は18.2と全体の平均を大幅に上回っていた。

MMSEと食事摂取による総熱量の相関をみ

ると $r=-0.224 (p<0.1)$ と有意な負の相関を示した。摂取総熱量を体重あたりに計算して相関をみても $r=-0.376 (p<0.1)$ であった。MMSE零点レベルは食事全介助状態も含まれるため、零点ケースを除外してもMMSEと摂取熱量は有意な負の相関を示した。

おもな栄養素の摂取状態をみるとビタミンB群はB1が1日平均0.68mg、B2が1日平均0.79mg、B6が1日平均1.03mg摂取していた。ビタミンB12は1日平均5.5 $\mu$ gだった。この摂取量は厚労省の発表した日本人の食事摂取基準のうちの70歳以上の高齢者の推定平均必要量を満たしていた。

ビタミンC、ビタミンD、ビタミンE、葉酸についてもビタミンCは1日平均95.24mg、ビタミンDは1日平均6.33 $\mu$ g、ビタミンEは1日平均6.28mg、葉酸は1日平均318.7 $\mu$ gで、いずれも70歳以上の高齢者の推定平均必要量を上回っていた。食事摂取状態の著しく低い高齢者をのぞくと特別養護老人ホーム入所者94例の栄養素摂取は平均的であった。

各種栄養素の摂取状態とMMSEの相関を調べると炭水化物摂取量、ビタミンKの摂取量、微量元素の銅の摂取量以外はほとんどの栄養素摂取量とMMSEとは有意な負の相関を示した。

主な栄養素とMMSEの相関係数 $r$ は  
ビタミンD(-0.233,  $p<0.05$ ):  
ビタミンE(-0.420,  $p<0.01$ ):  
ビタミンB1(-0.359,  $p<0.01$ ):  
ビタミンB2(-0.43,  $p<0.01$ ):  
ビタミンB6(-0.339,  $p<0.01$ ):  
ビタミンB12(-0.29,  $p<0.01$ ):  
ビタミンC(-0.266,  $p<0.01$ ):  
葉酸 (-0.333,  $p<0.01$ ):  
飽和脂肪酸(-0.338,  $p<0.01$ )