

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

痴呆性疾患の介入予防に関する研究

平成17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 朝田 隆

平成18（2006）年 3月

目 次

I. 総括研究報告		
痴呆性疾患の介入予防に関する研究	-----	1
	筑波大学大学院人間総合科学研究科	朝田 隆
II. 分担研究報告		
1. 痴呆性疾患の介入予防に関する研究	-----	7
	福岡大学医学部第5内科	山田 達夫
2. 痴呆性疾患の介入予防に関する研究	-----	10
	愛媛大学医学部神経精神医学	田邊 敬貴
3. 痴呆性疾患の介入予防に関する研究		
運動と知的活動の複合的プログラムの		
認知機能に及ぼす効果の検討	-----	14
	東京都老人総合研究所精神医学部門	矢富 直美
4. 痴呆性疾患の介入予防に関する研究		
(睡眠からの介入研究の理論指導と実践に関する研究)	-----	17
	国立精神・神経センター精神保健研究所老人精神保健研究室	白川 修一郎
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	21
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	25

I. 総括研究報告書

痴呆性疾患の介入予防に関する研究

主任研究者 朝田 隆 筑波大学大学院人間総合科学研究科 教授

研究要旨：

高齢化社会が進行し、痴呆（以下では認知症とする）性疾患に罹患する高齢者数は増加しつつある。ところが実証的な予防法は存在せず、予防が実際にどの程度可能かもわかっていない。そこで認知症の1次・2次予防法を確立する必要がある。そのような予防介入において対費用効果を高めるには、対象とする地域の住民の全てではなく、認知症の前駆期にあると判断される人を対象にすべきである。

そこで基本となるのが、地域レベルでの認知症ならびにその前駆状態を診断する神経心理学的手段と脳画像による前駆期を診断する方法の確立である。我々は既に全国の4ヶ所で地域レベルの悉皆スクリーニングを行った結果から、認知機能の測定結果（約6000名の対象）を総合して全国的に使用できる判定データを作成し、これに基づいて前駆期にある個人を診断した。

そして前駆期にある住民を中心に予防介入（運動、栄養、睡眠からなる）を実践し、被介入者の認知機能を継続的に測定した。一方利根町では、初回調査から3年後に非介入の住民も含めた1052名において、追跡評価のための認知機能の測定を行なった。その結果から、介入の有効性を認めるデータを得た。すなわち前駆状態から認知症への進展率（介入群3.1%、非介入群4.3%）、ならびに認知機能評価テストにおいて成績改善が示された。対象全体において1年間当りの認知症発症率は1.3%と考えられた。また前駆状態から認知症への進展率については3.7%/年と算出された。一方で1年間当りの前駆状態発症率は2.7%と算出された。なお大分、愛媛、東京でも類似の方法で追跡介入・調査を継続中である。

一方MRIとSPECTを用いて、こうした前駆状態の人々を中心に継続的な撮像を行っている。同時に正常から前駆状態に進行する人々の画像所見も得られた。また茨城の結果からは、初回評価時に自覚的なうつ気分がみられる例では、たとえ認知機能が正常と評価されても認知症に移行する危険性が高いことが示された。これらの結果とApoEのタイピング結果などを総合的に用いて、アルツハイマー病など認知症を最初期に高い精度で診断するシステムを構築しつつある。

山田 達夫	福岡大学医学部 第5内科	教授
田邊 敬貴	愛媛大学医学部 神経精神科	教授
矢富 直美	東京都老人総合研究所 精神医学部門	研究員
白川 修一郎	国立精神神経センター 精神保健研究所	室長

A. 研究目的

- ・ 認知症に対する地域レベルでの早期診断法の確立（神経心理学的手段と脳画像が基盤）
- ・ 認知症前駆状態から認知症への移行率算出
- ・ 痴呆症の1次・介護予防方法の開発と確立
- ・ 精度の高い認知症最初期診断法の確立

B. 研究方法

骨子を述べる。

- ・ 主任・分担研究者がそれぞれ茨城、大分、愛媛、東京の4ヶ所で地域レベルの悉皆スクリーニングを行い、痴呆症の前駆期にある個人を診断した
- ・ 4ヶ所における認知機能の測定結果（約6000名の対象）を総合し、全国的に使用できる判定データを作成した
- ・ 前駆期にある者を対象にMRI、SPECTを継続して撮像した。そこから認知症へ移行する者に特徴的な脳機能画像所見を明らかにする
- ・ 前駆期の個人を中心に運動、栄養、睡眠からなる予防介入を行ってきた
- ・ 介入群では1年毎に、非介入群では3年毎に認知機能、身体機能、血液・生化学所見などを評価した
- ・ 利根町のデータを用いて介入群と非介入群の間で3年後の認知機能変化を比較検討

した

- ・ この結果から、予防介入の効果（認知症移行率、認知機能評価テスト成績）を検討した
- ・ 初回調査時のうつ気分に注目して、その存在による認知症発症への寄与を検討した
- ・ さらに大分、愛媛、東京のデータを一括して介入効果を検討する

以下では具体的な方法について述べる。

①介入の対象と手段

介入対象として全国の4つの地区で、前駆期と判定されたものを中心的な対象にして同一の方法で予防介入を行った。コントロール群として勧誘しても介入活動に参加しなかった者を設定した。介入内容は、運動、栄養、睡眠のプログラムの3種類である。介入対象については、1年ごとに認知機能、運動能力の評価と血液検査を行う。コントロールについては、初回調査時に認知症とは判断されなかった他の高齢者と共に3年後に同様の検査を実施した。これは全員が参加した集団テストと半数が参加した個別テストからなる。

継続介入法としての運動は1月ごとに集会を催し、運動指導と身体機能評価を行った。栄養については3月に1度の集会を開き、指導を行った上でサプリメントを配布した。睡眠についても同様である。

②介入効果の判定

全国の4ヶ所で施行した約6,000名のマスキングの結果を用いて、年齢、性別、地域性、教育年数を考慮して評価を標準化した。本研究では、介入群に対する対照群の設定が重要である。そこで平成16年12月から、介入に参加しなかった住民にも呼びかけて調査開始から3年後における認知機能を始めとした総合的な集団スクリーニングによる機能の評価・判定を開始し3

月末日に終了した。これには1052名の参加を得た。さらに平成17年の10-12月にかけて集団スクリーニング参加者の中から400名を選んで個別面接による認知・気分の評価をした。これらをもとに介入の効果を検討しつつある。

一方、大分、愛媛、東京都では、別種の介入を継続施行した。

③脳機能画像

茨城県と大分県においては、前駆状態をより高い精度で診断するために、脳血流SPECTとMRIの検査を行っている。1年ごとにこの撮像を反復することで追跡し、前駆状態から痴呆へと進行する個人の脳機能画像所見の特徴を明らかにしつつある。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

本研究事業に先立って、平成13-15年度に厚生労働科学研究費補助金(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業)により、「痴呆性疾患の危険因子と予防介入」という課題のもとに一連の調査・介入を行ってきた。そこで挙げた成果の上に、本研究事業として平成17年度には新たに以下の成果を示した。

1. 介入群と非介入群の比較では、前者で認知症移行率が低いことを明らかにした。

研究開始から3年後の機能評価は、1052名の住民の参加を得て行った。以下の検討はこの参加者のうち、今回のみならず初回

調査にもデータ上の不備が無かった965名の方々の評価結果を用いている。我々が開発した診断式による診断にて、新たにアルツハイマー病などの認知症に進展したと判断される者が、介入群では3.1%、非介入群では4.3%であった。また5つの認知領域のテスト結果について、介入群では初回の認知機能レベルによらず有意な得点上昇が認められた。

2. 認知症ならびに前駆状態(CDR0.5)の発症率を算出し、先行報告と類似の結果を得た。

初回評価で認知症状態にないと判断された965名(知的正常665名、前駆状態(CDR0.5)300名)の中から、3年後には37名(3.8%)が新たに認知症状態にあると診断された。従って1年間当りの認知症発症率は1.3%と考えられる。この値は従来の類似疫学調査の結果と近似している。なお個別には知的正常665名から4名(0.6%)、前駆状態(CDR0.5)300名のうち33名(11%)が認知症状態にあると診断された。この結果はまず前駆状態診断の妥当性を支持するものと言える。

初回評価の知的正常665名から54名(8.1%)が前駆状態(CDR0.5)へと進行した。したがって1年間当りの前駆状態発症率は2.7%と算出されるが、この値は従来の報告結果の平均値程度と思われる。

3. 最も優れた前駆状態の定義とは何かを検討した。

現在MCIの診断はPetersenらのオリジナルの定義、もしくは近年改訂された定義によってなされる。最も優れた前駆状態の定義とは、認知症への進展予測に関して感度と特異度のいずれもが満足できる値を備えたものだと言える。そこで、初回調査から得た我々独自の前駆状態(CDR0.5)の定義とは別にこの点を検討した。

Petersenの改定案に基づいてAmnesic MCI、Multiple domains slightly impaired

MCI、Single non-memory domain MCI にまず分類した。その上で、本来は 1.5SD とされる Cut off 値を 1SD、1.5SD、2SD と 3 種類設定してみた。さらに MCI 診断には本人の主観的もの忘れの訴え (SMC) が必須であるが、この条件の有無による相違も考慮した。したがって $3 \times 3 \times 2 = 18$ 通りの前駆状態を定義してそれぞれの感度・特異度を検討した。その結果、どの定義も概して特異度は 90% 以上であったが、感度は低かった。それらを勘案すると個別には Single MCI, SMC(±), 1SD が感度 31%、特異度 82% で最も良いと思われた。しかし 18 種類の全てを包括する All MCI という定義をも含めて考えるなら、All MCI, SMC(±), 1SD が感度 69%、特異度 64% で最高と考えられた。

4. 認知症発症において主観的うつ気分が危険因子であることを明らかにした。

初回調査時に、Geriatric Depression Scale (GDS) により主観的なうつ気分を回答してもらった。その上で精神科医が面談して、DSMIV の診断基準による major, minor depression の診断を行なった。GDS の cut-off 値を 6 点としたとき、今回の参加者中 113 名がこの値以上であった。初回に知的正常と診断されていても 6 点以上の者では、上記 18 種類のどの MCI の定義に拠っても、認知症発症率は 2-3 倍高かった。例えば上記の最高とされた All MCI, SMC(±), 1SD の定義に拠れば、この MCI に該当して GDS < 6 では移行率 7.3% であるのに対して、GDS ≥ 6 なら 20.9% である。またこの MCI 基準で正常と判定され GDS < 6 の群での率は 3.0% だから、この MCI に該当しかつ GDS ≥ 6 での発症率は 7 倍にも達する。なおこのような傾向は、精神科医によりうつと診断された人では認められず、あくまで主観的にうつ気分のある人に限られていた。

5. 地域在住認知症患者の最初期の画像所見を明らかにしつつある。

従来から、アルツハイマー病の前駆状態では SPECT 上の帯状回後部において選択的な血流低下を呈することが知られていた。今回の検査によりまずこの所見を確認した。また我々は初回に知的正常と判断されても後に前駆状態へと進行する人々の所見に注目した。そのような対象はまだ 7 名に過ぎないが、対象者の初回 SPECT 撮像所見として帯状回前部の血流低下、前駆状態での所見では海馬傍回の血流低下があるという知見を得た。

D. 考察

1. 介入効果

数字の上では介入効果を示す結果が得られたが、確かに有効であるとは現時点では結論できない。その理由としてはまず、ここに示した結果は集団スクリーニングテストを解析したものに過ぎないことが挙げられる。また介入群ではこのテストを施行するのが 4 回目であるのに対して、非介入群では 2 回目である。さらに統計学的検討に必要と思われる初回評価時の年齢やテスト成績などを十分に制御した検討結果ではない。

そこで現在、個別に約 90 分かけて行った面接と評価の結果を解析中である。これは両群ともに 3 年間間隔で 2 回施行したものである。また初回検査時の年齢やテスト成績などを十分に制御し、学習効果なども勘案して効果を判定しつつある。

2. 発症率

1 年間当りの認知症発症率 1.3% の値は従来の類似疫学調査の結果と近似している。知的正常 665 名から 4 名 (0.6%)、前駆状態 (CDR0.5) 300 名のうち 33 名 (11%) が認知症状態に進んだわけだから後者は 20 倍弱も危険性が高いことになる。この結果は前駆状態の診断が妥当であることを支持すると同時に前駆状態という概念の有用性を示すものと

言える。一方、前駆状態から認知症への進展率については3.7%/年と算出された。この結果は専門外来における成績の1/3程度である。しかし従来の地域調査もわれわれの結果に類似した進展率を報告している。すなわち操作診断的に前駆状態と診断される地域住民は質的にかなり幅のある集団であるものと考えられる。

初回評価の知的正常665名から54名(8.1%)が前駆状態(CDR0.5)へと進行したので、1年間当りの前駆状態発症率は2.7%と算出される。この値は従来の報告結果の平均値程度と思われる。これらの先行研究はいずれも地域住民を対象にしている。こうしたところからわれわれの得た結果は概して妥当なものと思われる。

3. 前駆状態の定義

18種類の操作的MCI概念の中では、Single MCI, SMC(±), 1SDが感度31%、特異度82%で最も良好であった。しかし18種類の全てを包括する定義All MCI, SMC(±), 1SDについては、感度69%、特異度64%で最高の有用性をもつと考えられた。なお今回の対象の38%がこのSingle MCI, SMC(±), 1SDに該当する。

これに対してPetersenのAmnesic MCI, SMC(+), 1.5SDは感度において極めて不良であった。この差異は、専門外来と地域におけるMCIとされる人の異種性を示唆するのかもしれない。逆に専門外来のMCI患者は相当バイアスのかかった集団であるとも言えよう。

4. うつ気分の重要性

自覚的なうつ気分があっても客観的にはうつ病と判定されない人々において、初回調査時の認知機能程度によらず認知症への進展率が高いことが明らかにされた。その傾向はとくにMCIと診断される者で顕著であった。これは、一般的なうつ病ではなく主観的なうつ気分あるいは意欲の低下した状態は、

認知症へと進展する前駆状態に伴い易い特異的な心理状態であることを示唆する結果かもしれない。すなわちこのような自覚的うつ気分のエッセンスを明らかにすれば、これが認知症進展の強力な予測因子となり得る可能性が考えられる。

5. 脳画像

前駆状態のさらに前段階にある人々に特徴的なSPECT画像所見として帯状回前部における血流低下を指摘した。こうした画像統計の常として少人数の対象では確立した所見は得がたい。今後類似の対象を20名程度まで増やした上で確実な知見を得る必要がある。

E. 結論

利根町での結果から、介入の有効性を認めるデータを得た。すなわち前駆状態から認知症への低い進展率(介入群3.1%、非介入群4.3%)、ならびに認知機能評価テスト成績の改善が示された。こうした成績が本当に予防介入の効果によるものか否かを、今後更なる調査データと精緻な統計学的手法により検討する。

対象全体において1年間当りの認知症発症率は1.3%、前駆状態から認知症への進展率は3.7%/年と算出された。一方で1年間当りの前駆状態発症率は2.7%と算出された。これらは本研究が大筋で妥当なものであることを示唆すると考えられる。茨城の結果からは、初回評価時に自覚的なうつ気分がみられる例では、たとえ認知機能が正常と評価されても認知症に移行する危険性が高いことが示された。一方MRIとSPECTを用いて、正常から前駆状態に進行する人々の画像所見を得ている。これらの結果とApoEのタイピング結果などを総合的に用いて、アルツハイマー病など認知症を最初期に高い精度で診断するシステムを構築しつつある。

なお大分、愛媛、東京でも類似の方法で追跡介入・調査を継続中であり、遠からずこれらの各介入研究を総合的に解析する予定である。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Iwakiri M, Mizukami K, Ikonovic MD, Ishikawa M, Hidaka S, Abrahamson EE, Dekosky ST, Asada T. Changes in hippocampal GABA(B)R1 subunit expression in Alzheimer's patients: association with Braak staging. Acta Neuropathol (Berl). 109:467-474 2005
- Cichocki A, Shishkin SL, Musha T, Leonowicz Z, Asada T, Kurachi T. EEG filtering based on blind source separation (BSS) for early detection of Alzheimer's disease. Clin Neurophysiol 2005, 116:729-737
- Tamura Y, Sakasegawa Y, Omi K, Kishida H, Asada T, Kimura H, Tokunaga K, Hachiya NS, Kaneko K, Hohjoh H. Association study of the chemokine, CXC motif, ligand 1 (CXCL1) gene with sporadic Alzheimer's disease in a Japanese population. Neurosci Lett. 2005 May 13;379(3):149-51. Epub 2005 Jan 25.
- Hirata Y, Matsuda H, Nemoto K, Ohnishi T, Hirano K, Yamashita F, Asada T, Iwabuchi S, Samejima H. Voxel-based morphometry to discriminate early Alzheimer's disease from controls. Neurosci Lett 2005 382:269-274
- Mizukami K, Ishikawa M, Iwakiri M,

Ikonovic MD, Dekosky ST, Kamma H, Asada T. Immunohistochemical study of the hnRNP A2 and B1 in the hippocampal formations of brains with Alzheimer's disease. Neurosci Lett. 2005, 386:111-115

- Hirao K, Ohnishi T, Hirata Y, Yamashita F, Mori T, Moriguchi Y, Matsuda H, Nemoto K, Imabayashi E, Yamada M, Iwamoto T, Asada T. The prediction of rapid conversion to Alzheimer's disease in mild cognitive impairment using regional cerebral blood flow SPECT. Neuroimage 2005 26
- Ohiwa N, Saito T, Chang H, Omori T, Fujikawa T, Asada T, Soya H. Activation of A1 and A2 noradrenergic neurons in response to running in the rat. Neurosci Lett 2005 Nov 14:[Epub ahead of print]

2. 学会発表

- Asada T. Prevalence of pre-dementia in Tone Town Japan. 1st Alzheimer's association international conference on prevention of dementia: early diagnosis and intervention. 20th June 2005, Washington DC

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

II. 分 担 研 究 報 告 書

痴呆性疾患の介入予防に関する研究

分担研究者 山田 達夫 福岡大学医学部 教授

研究要旨：

大分県安心院町で地域疫学調査に基づき痴呆予防介入活動を展開した。その結果 Mild Cognitive Impairment (MCI) と判定され、予防介入が行われた群では、1 年後にも明らかな記憶力の改善が認められ、アルツハイマー病への移行者もみられなかった。

A. 研究目的

地域疫学調査によって MCI と判定された住民への予防介入効果を検証する。

B. 研究方法

1251 名のファイブ・コグを用いておこなった安心町住民調査で、Petersen の基準により、MCI と判定された 64 名を対象として、二次調査と予防介入をおこなった。予防介入グループは 18 名で、日介入グループは 14 名であった。いずれも文書による同意を得た。介入グループには 1 年間週に 1 度の 1 日 5 時間にわたる作業療法と運動療法を実施し、効果判定は 1 年後の採血、ファイブ・コグと運動能力測定によっておこなわれた。

作業療法は古家リフォーム、料理教室など（住民自身の企画による）

運動療法は踏み台昇降とケアビクス（運動指導員の指導による）

（倫理面への配慮）

福岡大学医学部倫理委員会で承認を得た。研究参加者に十分説明し、文書による同意を得た。

C. 研究結果

非薬物的認知症予防介入には明らかな効果がみられた。分散分析による解析によって、介入群は非介入群に比べて、ファイブ・コグの記憶と言語面で得点の上昇が認められ、非介入群ではこれら両面の得点悪化があり、2 名がアルツハイマー病に移行した。

D. 考察

我々が企画した MCI 住民への非薬物的認知症予防介入は有効であり、今後全国で予定されている認知症要望活動に大いに参考になると考える。

E. 結論

MCI 住民への認知症予防の取り組みには、週に 1 回（1 日 5 時間）の社会的意味（町作り）をも有する活動が有効である。

F. 研究発表

1. 論文発表

・Homocysteic Acid Induces Intraneuronal

- Accumulation of Neurotoxic A β 42 : Implications for the Pathogenesis of Alzheimer's Disease / T.Hasegawa, W.Ukai, D-G.Jo, X.Xu, MP.Mattson, M.Nakagawa, W.Araki, T.Saito, T.Yamada - J Neurosci Res (80 : 869-876, 2005)
- A Novel Neurotrophic Agent, T817MA (1-{3-2[2-(1-Benzothiophen-5-yl)Ethoxy] Propyl}-3-azetidinol Maleate), Attenuates Amyloid- β -induced Neurotoxicity and Promotes Neurite Outgrowth in Rat Cultured Central Nervous System Neurons) / K.Hirata, H.Yamaguchi, Y.Takamura, A.Takagi, T.Fukushima, N.Iwakami, A.Saitoh, M.Nakagawa, T.Yamada - J. Pharmacol. Exp. Therapeut (314(1):252-259, 2005)
 - Hydrolytic Activity of Amyloid-beta and its Inhibition with Short Peptides / Y.Matsunaga, T.Yamada - Curr. Med. Chem (5 : 165-170, 2005)
 - Lib, transcriptionally induced in senile plaque-associated astrocytes, promotes glial transmigration through extracellular matrix / K. Satoh, M.Hata, T.Shimizu, H.Yokota, H.Akatsu, T.Yamamoto, K.kosaka, T.Yamada - B. B. R. C. (335 : 631-636, 2005)
 - Alteration of T- Lymphocyte Populations in Parkinson Disease / Y. Baba, A. Kuroiwa, R.J. Uitti, ZK. Wszolek, T.Yamada - Parkinsonism and Related Disorders (11 : 493-498, 2005)
 - Amyloid-beta causes apoptosis of neuronal cells via caspase cascade, which can be prevented by amyloid-beta-derived short peptides / A. Awasthi, Y. Matsunaga, T.Yamada - Experimental Neurology (196 : 282-289, 2005)
 - Relationship between Delusions and Regional Cerebral Blood Flow in Alzheimer's Disease / S.Nakano, F.Yamashita, H.Matsuda, C.Kodama, T.Yamada - Dement Geriatr Cogn Disord (21:16-21, 2006)
 - Acute measles encephalitis in adults / Y.Baba, Y.Tsuboi, H.Inoue, T.Yamada, ZK.Wszolek, DF.Broderick - J Neurol (In press)
 - 細菌感染による偽性 Tolosa-Hunt 症候群の症例および文献的考察 / 齊藤信博、坪井義夫、藤木富士夫、山田達夫 - BRAIN AND NERVE (57(12):1079-1082, 2005)
 - 安心院地区の独居老人における認知障害調査結果(第一報) / 吉田香織、中荘ひとみ、遠嶋由紀、小林誠子、糸永嘉子、吉田ユリ子、杉村美佳、中野正剛、山田達夫 - 地域保健 (36 (8) : 80-85, 2005)
 - 非薬物治療法による Mild Cognitive Impairment (MCI) から認知症への進行予防効果に関する検討-安心院プロジェクト / 杉村美佳、中野正剛、木下 徹、山田達夫 - 老年精神医学 (16 (12) 1387-1393, 2005)
 - CogHealth による Mild Cognitive Impairment の状態 / 長 愛、杉村美佳、中野正剛、山下典生、児玉千稲、朝田 隆、山田達夫 - 老年精神医学 (in press)
 - 運動療法による運動能力と血中コレステロール値の変動 / 杉村美佳、中野正剛、森由香里、田中宏暁、山田達夫、-地域保健 (in press)
2. 学会発表
- パーキンソン病特有の睡眠障害とは何か / 坪井義夫、今村明子、杉村美佳、小林智則、中野正剛、山田達夫 - 第46回日本神経学会総会 (2005, 5. 25-27 鹿児島)

- ・MxA 蛋白遺伝子プロモーター領域 SNP とパーキンソン病／小林智則、三原智子、坪井義夫、高橋三津雄、山田達夫 - 第 46 回日本神経学会総会 (2005, 5. 25-27 鹿児島)
- ・大分県安心院町における MCI に関する地域調査 (安心院プロジェクト) / 中野正剛、杉村美佳、山田達夫、林田仁至、今村明子、坪井義夫 - 第 46 回日本神経学会総会 (2005, 5. 25-27 鹿児島)
- ・無菌性髄膜炎から ADEM に移行した症例における予測因子の検討／藤木富士夫、坪井義夫、崎山かおり、山田達夫 - 第 46 回日本神経学会総会 (2005, 5. 25-27 鹿児島)
- ・パーキンソン病患者の胃排泄機能の検討／齊藤信博、坪井義夫、山田達夫 - 第 46 回日本神経学会総会 (2005, 5. 25-27 鹿児島)
- ・パーキンソン病における末梢免疫系の特徴／井上展聡、黒岩 中、馬場康彦、坪井義夫、山田達夫 - 第 46 回日本神経学会総会 (2005, 5. 25-27 鹿児島)
- ・PSP の発症と経過に対する性差の影響／馬場康彦、坪井義夫、山田達夫、ズビグニェフゾレック、ライアンウイッティアー - 第 46 回日本神経学会総会 (2005, 5. 25-27 鹿児島)
- ・家族性パーキンソン病における嗅覚機能の検討／尾畑十善、ヘンシュルケネス、ズビグニェフゾレック、馬場康彦、坪井義夫、山田達夫 - 第 46 回日本神経学会総会 (2005, 5. 25-27 鹿児島)
- ・レビー小体型痴呆の自律神経障害-パーキンソン病との比較-／今村明子、坪井義夫、馬場康彦、山田達夫 - 第 46 回日本神経学会総会 (2005, 5. 25-27 鹿児島)
- ・Perry 症候群の延髄病変／坪井義夫、鍋島一樹、Dicson. D、Benarroch. E、Wszolke. ZK、山田達夫 - 第 46 回日本神経病理学会総会学術研究会 (2005, 5. 12-14 宇都宮市)
- ・MCI から痴呆への予防、安心院プロジェク

トより／杉村美佳、中野正剛、山田達夫 - 第 20 回日本老年精神医学会 (2005, 6. 16-17 東京国際フォーラム)

- ・アルツハイマー病を中心とした髄液中コレステロールの解析／赤津裕康、岡田秀親、山本孝之、道川 誠、山田達夫、伊藤仁一、横山信二 - 第 24 回日本痴呆学会 (2005, 9. 30 大阪ワールドトレードセンタービルディング)
- ・プリオン病の新しい治療法：ペントサンボリサルフェート脳室内持続投与／坪井義夫、堂浦克美、山田達夫 - 第 10 回日本神経感染症学会 (2005, 10. 20 東京)
- ・Th1/Th2 balance of peripheral immune system in Parkinson disease / Y. Baba, A. Kuroiwa, Y. Tsuboi, T. Yamada - 18th World Congress of Neurology (2005, 11. 5-11 Sydney, Australia)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

痴呆性疾患の介入予防に関する研究

分担研究者 田邊 敬貴 愛媛大学医学部神経精神医学教室 教授

研究要旨：

現在、わが国は世界に例を見ない少子高齢社会を迎えている。それに伴い、加齢が最大のリスクファクターである認知症も、今後ますます増加すると思われる。そのような中、認知症を予防することが一般社会の身近な問題として関心が高く、また医療経済的にも重要となっている。今回我々は、愛媛県の地方都市に在住する 65 歳以上の高齢者に対し、筑波大学で研究されている軽運動療法等を用いて介入を実施し、2 年後の効果について検討した。対象は愛媛県 S 市の T 地区及び S 地区に在住する満 65 歳以上の高齢者で、認知機能検査（5-cog）・身体合併症等についての問診等を受けた後、2 年間認知症予防体操教室（1 ヶ月に 1 回、1 時間 30 分軽運動をおこなう）に参加した 39 名、及び認知機能検査（5-cog）を受けたのみで認知症予防体操教室に参加しなかった 46 名に対し、再度認知機能検査（5-cog）を施行した。結果は介入群で軽度上昇した認知機能の項目はあるものの、統計学的に有意な差は認めなかった。ただし、項目によって著しく変動したものもあり、今回評価の目的で使用した 5-cog は多人数に対し同時に行う検査のため、高齢者に対する教示が不十分であった可能性がある。また、月に 1 回という実施頻度が介入効果を減弱させて可能性もある。今後も様々な介入を継続すると同時にその評価方法や介入の頻度を検討する必要がある。

研究協力者

愛媛大学医学部神経精神医学

池田 学 豊田 泰孝 石川 智久

大阪大学保健センター

足立 浩祥

A. 研究目的

現在、わが国は世界に例を見ない少子高齢社会を迎えている。65 歳以上の高齢者は 2400

万人を越え、総人口の 5 人に 1 人となっており、10 年後には 4 人に 1 人となると予想されている。それに伴い、加齢が最大のリスクファクターである認知症も、今後ますます増加すると思われる。そのような中、認知症を予防することが一般社会の身近な問題として関心が高く、また医療経済的にも重要な課題となっている。今回我々はエビデンスが蓄積されつつある軽運動療法を用い、地域在住の 65 歳以上の高齢者に対し認知症の予防的介

入をおこない、2年後の効果について検討した。

B. 研究方法

対象は愛媛県S市のT地区及びS地区に在住する満65歳以上の高齢者で、認知機能検査(5-cog)・身体合併症等についての間診を受け、2年間認知症予防体操教室(1回1時間30分運動をおこなう)に参加した39名(以下介入群、平均年齢 73.0 ± 4.8 歳、男性11名、女性28名)、及び認知機能検査(5-cog)をうけたのみで認知症予防体操教室に参加しなかった46名(以下非介入群、平均年齢 73.9 ± 5.9 歳、男性8名、女性38名)に対し、再度認知機能検査(5-cog)を施行した。

5-cogは以下のような検査である。

(1) 運動課題(運動機能を評価する)

1から80までの数字をできるだけ速く、多く○でかこむ課題。制限時間15秒。

(2) 文字位置照合課題(注意機能を評価する)

① 単一課題: 上中下の文字と文字が書かれた上中下の位置が一致しているものに○をつけていく課題。制限時間30秒。

② 並行課題: 単一課題に加え、○をつけた文字に順番に数字を振っていく課題。制限時間1分。

(3) カテゴリーてがかり再生課題(記憶を評価する)

カテゴリー(スポーツ、花、職業、果物、木、魚、国、台所用品)と対にされた32単語を文字位置照合課題前に学習し、後にカテゴリーをてがかりとして再生する課題。制限時間4分。

(4) 時計描写課題(視空間機能を評価する)

時計の文字盤と数字を書き、それに11時10分の時刻を表す針を記入する課題。

(5) 言語流暢性課題(言語機能と前頭葉機能を評価する)

動物の名前をできるだけ速く、多く書き出

していく課題。制限時間2分。

(6) 類似課題(思考機能を評価する)

2つの単語から共通な概念を書き出す課題。制限時間3分。

C. 研究結果

介入群と非介入群で年齢・性別に有意差は認めなかった。

介入群と非介入群において、年齢・教育年数・性別を共変量とした2元配置分散分析を行ったが、各項目で有意差を認めなかった。

以下に各項目の結果を記す。

(1) 運動課題

介入群の平均は 22.9 ± 8.1 は 26.3 ± 7.2 となった。非介入群は 21.7 ± 8.6 が 23.8 ± 9.0 となった。

(2) 文字位置照合課題

① 単一課題: 介入群の正答数の平均は 27.0 ± 10.1 が 17.3 ± 5.3 となった。非介入群の正答数の平均は 30.0 ± 10.1 が 16.5 ± 7.8 となった。

② 並行課題: 介入群の正答数の平均は 27.6 ± 8.5 が 19.9 ± 6.7 となった。非介入群の正答数の平均は 28.5 ± 10.0 が 19.6 ± 9.1 となった。

(3) カテゴリーてがかり再生課題

介入群の正答数の平均は 7.5 ± 4.0 が 9.6 ± 4.4 となった。非介入群の平均は 8.2 ± 4.6 が 9.4 ± 5.3 となった。

(4) 時計描写課題

介入群の平均は 6.7 ± 1.2 が 6.6 ± 0.8 となった。非介入群の平均は 6.7 ± 1.0 が 6.3 ± 1.3 となった。

(5) 言語流暢性課題

介入群の平均は 14.7 ± 3.9 が 14.9 ± 3.5 となった。非介入群の平均は 13.5 ± 4.6 が 13.4 ± 4.2 となった。

(6) 類似課題

介入群の平均は 8.2 ± 4.0 が 9.0 ± 3.8 とな

った。非介入群の平均は 7.9 ± 3.7 が 8.2 ± 4.0 となった。

D. 考察

- (1) 運動課題・カテゴリーてがかり再生課題・類似課題では両群とも軽度成績が上昇していた。
- (2) 文字位置照合課題では大きく成績が低下していた。
- (3) 時計描写課題では両群とも成績が軽度低下していた。
- (4) 言語流暢性課題では介入群の成績は軽度あがっており、非介入群の成績は軽度低下していた。

各課題で結果が異なり、軽度上昇した項目もあるが、統計学的に介入群と非介入群の間に有意差はなかった。

ただし5-cogは多人数に対し同時に行う検査なため、高齢者が指示を誤って捉えた可能性（評価方法上の問題点）や、今回の介入では月に1回と低頻度であったことが結果に影響を及ぼした可能性（介入実施上の問題点）がある。

E. 結論

認知症予防体操教室を行うことにより軽運動を用いた介入が、認知機能に与える影響を検討した。今回の結果では、介入による明らかな認知機能検査の成績上昇は認めなかった。ただし、評価方法などに改善の余地があり、軽運動の認知症予防に関する効果については今後さらに検討する必要がある。

F. 謝辞

データの解析にご協力いただいた東京都老人総合研究所主任研究員 矢富直美先生

に深謝いたします。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Mori T, Ikeda M, Fukuhara R, Nestor PJ, Tanabe H. Correlation of visual hallucinations with occipital rCBF changes by donepezil in DLB. Neurology (in press)
- Mori T, Ikeda M, Fukuhara R, Tanabe H. Regional cerebral blood flow change in a case of Alzheimer's disease with musical hallucinations. Eur. Arch. Psychiatry Clin Neurosci (published online)
- Ishikawa T, Ikeda M, Matsumoto N, Shigenobu K, Brayne C, Tanabe H. A longitudinal study regarding conversion from mild memory impairment to dementia in a Japanese community. Int J Geriatr Psychiatry 21 : 134-139, 2006
- Shinagawa S, Ikeda M, Shigenobu K, Tanabe H. Initial symptoms in frontotemporal dementia and semantic dementia compared to Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord 21 : 74-80, 2006
- 池田 学, 田辺敬貴. 前頭側頭型痴呆. 老年期痴呆ナビゲーター. メディカルビュー社, 東京 (印刷中)
- 豊田泰孝, 池田 学, 田辺敬貴. 地方都市における高齢者の自動車運転と公共交通機関に関する意識-痴呆と自動車運転の問題を中心に-. 日本医師会雑誌 134 : 450-453, 2005
- 銚石和彦, 池田 学, 田辺敬貴. 前頭葉型痴呆の臨床. 神経研究の進歩 49 : 627-635, 2005

- ・田辺敬貴. 痴呆の諸相：側頭葉の病変による痴呆. 最新精神医学 10: 21-27, 2005
- ・足立浩祥, 池田 学, 小森憲治郎, 田辺敬貴. 大脳辺縁系の症候：高次神経機能. Clin Neurosci 23: 56-59, 2005
- ・品川俊一郎, 池田 学, 銚石和彦, 田辺敬貴. 前頭側頭型痴呆 - 前頭葉変性症を中心に. Clin Neurosci 23: 302-304, 2005
- ・田辺敬貴. 失語の診方. 脳神経 57: 365-370, 2005
- ・豊田泰孝, 池田 学, 銚石和彦, 田辺敬貴. 前頭側頭型痴呆 (認知症) 前頭葉変性症型. 老年精神医学 16: 1005-1010, 2005
- ・田辺敬貴. anarthria と apraxia of speech: 序言. 神経心理学 21: 144-145, 2005

2. 学会発表

- ・セミナー (Sem) 田辺敬貴. 前方型痴呆と後方型痴呆の臨床. 第 20 回日本老年精神医学会, June 17, 東京, 2005
- ・(Sem) 田辺敬貴. 脳とこころの臨床におけるスキル. 第 2 回スキルの科学研究会 (代表: 岩田一明), June. 25, 京都, 2005
- ・(Sem) 田辺敬貴. 前方型痴呆の症候と診たて. 第 25 回日本精神科診断学会, Sep. 29, 新潟, 2005
- ・(Sem) 田辺敬貴. アルツハイマー型痴呆の症候と診たて. 第 25 回日本精神科診断学会, Sep. 30, 新潟, 2005
- ・(シンポジウム) 田辺敬貴. 老化と脳：言動にみる脳の老化. 脳の世界シンポジウム, Oct. 8, 名古屋, 2005
- ・(Sem) 田辺敬貴. 痴呆疾患の脳画像と神経心理. 日本精神科病院協会主催「痴呆高齢者に関する研修会」, Dec. 9, 東京, 2005
- ・(Sem) 田辺敬貴. 瞬間人. 第 15 回神経科学の基礎と臨床「海馬の神経科学の基礎と臨床 Up Date」, Dec. 17, 大阪, 2005
- ・松本光央, 池田 学, 豊田泰孝, 上村直

人, 荒井由美子, 田辺敬貴. ドライビングシミュレーターを用いたアルツハイマー病患者の運転能力評価の試み. 第 20 回日本老年精神医学会, 東京, 6 月 16-17 日, 2005

- ・豊田泰孝, 池田 学, 松本直美, 松本光央, 森 崇明, 石川智久, 品川俊一郎, 足立浩祥, 繁信和恵, 上村直人, 博野信次, 田辺敬貴. ドライビングシミュレーターを用いたアルツハイマー病患者の運転能力評価の試み. 第 20 回日本老年精神医学会, 東京, 6 月 16-17 日, 2005

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

痴呆性疾患の介入予防に関する研究

運動と知的活動の複合的プログラムの認知機能に及ぼす効果の検討

分担研究者 矢富 直美 東京都老人総合研究所 主任研究員

研究要旨：

地域に在住する高齢者に対して、ウォーキングを中心とした有酸素運動を習慣化するプログラムをとパソコン学習や旅行、料理、園芸など特に計画実行を強調した認知機能を刺激するプログラムを組み合わせ、1年間実施した。プログラムの前後で記憶、注意、思考、言語、視空間認知に関する認知検査を行い、プログラムに参加群とプログラムに参加していない非参加群との比較を行った。その結果、認知機能レベルの低群および高群において、プログラムよりに参加した群は、非参加群に比べて記憶課題と注意課題で改善が見られた。

A. 研究目的

地域の高齢者の認知症の発症を遅らせる予防的アプローチとして、ウォーキングプログラムと知的な趣味活動を通じて認知機能を活性化するプログラムを組み合わせた知的活動プログラムを実施し、その1年間のプログラムの認知機能に与える影響を検討する。特に認知機能の低下している高齢者についてのその効果を検討することをねらいとする。

B. 研究方法

1. 対象者

分析の対象とした被験者369名は、認知症予防を目的とした活動に参加したプログラム参加者群と参加しないが研究協力者として認知検査を受けた非参加群とからなる。両群ともに認知症および認知症予防について

の講演を聴き、集団用の認知スクリーニング検査であるファイブコグ検査を受けたものである。認知機能低群は、ファイブコグ検査の5つの認知課題のひとつ以上で、年齢と教育年数で調整した平均値よりも1SD以上低い者とした。認知機能健常群は、5つの認知課題のいずれにおいても、年齢と教育年数で調整した平均値よりも1SDを下回らない者とした。

認知機能低群は、合計113名であった。認知症予防活動に参加したプログラム参加者群は56名、男性15名（26.5%）、女性41名（72.5%）で、ベースライン時で平均年齢は、72.3歳、教育年数は12.0年であった。研究協力者群は、57名、男性27名（47.4%）、女性30名（52.6%）で、ベースライン時で平均年齢は、73.5歳、教育年数は12.7年であった。認知機能健常群は、合計256名であった。このうち認知症予防活動に参加したプ

プログラム参加者群は 80 名、男性 20 名 (25.0%)、女性 60 名 (75.0%) で、ベースライン時で平均年齢は、72.5 歳、教育年数は 12.4 年であった。研究協力者群は、176 名、男性 57 名 (32.4%)、女性 119 名 (67.6%) で、ベースライン時で平均年齢は、72.5 歳、教育年数は 12.8 年であった。

2. 介入プログラム

知的活動プログラムは、旅行、料理、パソコン、園芸を使って、主として計画力を刺激する活動を強調したプログラムである。各プログラムでは、6 名から 10 名の小集団で週 1 回 1 時間 30 分実施する。旅行プログラムでは、徹底して情報を集め、旅程を計画して小旅行を行う。料理プログラムでは、新しい料理を創作し、実際に試作してレシピ集をつくる。パソコンプログラムでは、パソコンの技術を学び、ミニコミ誌を発行する。園芸プログラムでは、公共花壇の園芸作業の計画を立て、園芸作業を行う。ウォーキングプログラムは、知的活動プログラムに 2, 3 ヶ月先行して週 1 回 1 時間 30 分実施する。個人が日常生活で早歩き 1 日 30 分、週 5 日を目標としたウォーキングの習慣化をめざす。

3. 認知検査

認知検査は、各被験者にベースラインとして活動プログラム開始時と 1 年後のフォローアップ時に実施した。検査バッテリーで検査は、表に示す認知機能を測定する検査で、記憶、注意、言語、思考、視空間認知の領域を測定するものである。検査バッテリーは以下のものである。

- ・記憶： WMS-R 論理記憶 I II
手がかり再生課題
- ・注意： TMT
文字位置照合課題
- ・言語： 言語流ちょう性課題
文字流ちょう性課題

- ・思考： WAIS-R 類似課題
選択類似課題
- ・視空間認知： 時計描画課題

4. 分析

分析は、認知機能低群および認知機能健常群ごとに、それぞれの検査のベースラインと 1 年後のフォローアップ時のデータについて繰り返しのある分散分析を用いて、測定回 (ベースライン vs 1 年後) × 参加条件群 (参加群対 v s 参加群) の 2 要因で分析した。

(倫理面への配慮)

研究開始に当たって、研究の内容を文書と口頭で説明し、研究に協力を同意しなくてもそのことで何らの不利益は生じないこと説明した上で、研究協力の同意を文書で求めた。

C. 研究結果

分析の結果、認知機能低群において、測定回 × 参加条件群の交互作用に有意な効果が認められたのは、WMS-R 論理記憶 I : 遅延再生 ($p < .05$)、WMS-R 論理記憶 II : 遅延再生 ($P < .05$)、手がかり再生課題 : 自由再生数 ($p < .01$)、手がかり再生課題 : 再生合計数 ($p < .05$)、文字位置照合課題 : 正答数 ($p < .001$) であった。これらの検査においては、プログラムの非参加群に比べて、プログラムの参加群の方が成績の改善が大きいことが示された。その他の課題については有意な交互作用効果はみられなかった。

また、認知機能健常群において、測定回 × 参加条件群の交互作用に有意な効果が認められたのは、手がかり再生課題 : 自由再生数 ($p < .05$)、文字位置照合課題 : 正答数 ($p < .001$) であった。その他の課題については有意な交互作用効果はみられなかった。

D. 考察

軽度認知障害の時期には、エピソード記憶、注意分割、実行機能（計画力など）が言語機能や視空間認知の機能よりも先行して低下する。本研究では、認知機能低群において、言語、抽象的な概念を抽出する類似課題で測られる思考、時計描画で測られる視空間認知にはプログラムの効果は見られなかったが、物語の記憶課題や、単語の記憶課題、および並行作業を含む注意課題でプログラム参加群が非参加群よりもより改善が見られた。こうした結果から、軽度に認知機能が低下した高齢者に対して、ウォーキングプログラムや認知機能を刺激する複合的プログラムを行うことで、認知症の発症を遅延化する可能性があると考えてよいであろう。

E. 結論

認知機能の低い高齢者において、ウォーキングプログラムと知的活動プログラムを組み合わせたプログラムを1年間継続することによって、記憶機能や注意の機能に改善がみられる。しかし、言語、思考、視空間認知の機能には効果は見られない。

F. 研究発表

1. 論文発表

- ・ 矢富直美 アルツハイマー型痴呆とソーシャルネットワーク 老年精神医学雑誌 16 卷 4 号、466-469、2005
- ・ 矢富直美 アルツハイマー病の環境的危険因子 日本痴呆学会誌 Dementia Japan 19 卷、3 号 2006（掲載予定）

2. 学会発表

- ・ 矢富直美、宇良千秋、釘宮由紀子他 認知症予防プログラムの認知機能に及ぼす効果 日本認知症ケア学会、2005

- ・ 多賀努、矢富直美、宇良千秋他 認知症予防のための地域づくりの推進方策について 日本認知症ケア学会、2005
- ・ 宇良千秋、矢富直美、浅井正行他 運動しない理由とその関連要因について 日本認知症ケア学会、2005
- ・ 浅井正行、矢富直美、宇良千秋他 ウォーキングの習慣化に関わる要因の検討 日本認知症ケア学会、2005
- ・ 釘宮由紀子、矢富直美、宇良千秋他 認知症予防のための支援事業について（1） 日本認知症ケア学会、2005
- ・ 前田敦子、釘宮由紀子、矢富直美他 認知症予防のための支援事業について（2） 日本認知症ケア学会、2005

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし