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１６年度～平成１７年度

総合研究報告書

主任研究者　　朝田　隆

平成１８（２００６）年　３月

目　　次

Ⅰ．総合研究報告（主任研究者）
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．総合研究報告（分担研究者）
1．痴呆性疾患の介入予防に関する研究 ---------- 11
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 ---------- 16
愛媛大学医学部神経精神医学　田邉　敬貴

3．痴呆性疾患の介入予防に関する研究 ---------- 21
1. 東京都町田市および滋賀県米原町における地域診断調査
2. ファイブ・コグの標準化
3. 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
東京都老人総合研究所精神医学部門　矢冨　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）---------- 27
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 ---------- 33

IV．研究成果の刊行物・別刷 ---------- 37

Ⅰ. 総合研究報告書
(主任研究者)

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
総合研究報告書

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。このような研究において基本となるのは有病率ではなく、縦断調査に基づいた認知症の発症率であり、前駆状態の発症率である。そのデータの上で介入効果を初めて論じうるがわが国はこのようなデータはこれまで存在しないと言わざるを得ない。

また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。

さて前駆状態という定義に求められるのは高い感度のみならず特異度である。今日Petersenらによる Mild Cognitive Impairment (MCI)が主流になっているが、これが最高の前駆状態の定義であるのか否かは十分に検討されていない。これまでにアポリポ蛋白E遺伝子がアルツハイマー病の危険因子であることは確立している。またうつ病、自覚的なうつ気分が認知症発症と関係する可能性も示唆されている。そこでこのような観点も重視して如何にして高い感度と特異度を備えた前駆状態の定義を作成するかに留意した。そして茨城の結果から、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、こうした前駆状態の人々を中心に継続的な撮像を行った。そこから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。これらの知見を総合的に用いて、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。

その一方で、前駆期にあると判定された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。いずれも欧米の地域疫学研究で示されている値に類似した結果になっている。

なお大分、愛媛、東京でも類似の方法で追跡介入・調査を継続中である。大分の介入においては、参加者の発案による作業療法と運動療法の組み合わせという介入方法がMCI状態と判定された人々に施行された。これによって1年後に介入群では非介入群と比較して、記憶と言語機能について有意な改善効果が得られた。愛媛では有酸素運動が用いられたが有意な改善効果は得られなかった。さらに東京では知的活動プログラムにより、記憶と注意で有意な改善効果が得られた。以上のように概して介入の効果を支持する所見が得られたと言える。しかし真に有効な効果につながる介入内容とその実施頻度といった現実的な問題は今後の重要な検討課題である。

山田　達夫	福岡大学医学部 第5内科	教授
田邉　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
・認知症の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、認知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6,000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

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う。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する。

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、初回調査時に健常と判断された他の高齢者と共に初年度と３年後に同様の検査を実施する。

継続介入方法については、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う。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する。睡眠についても同様である。

②認知機能評価法の統一と対照での評価

全国の４ヶ所で施行した約6,000名のマススクリーニ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。

③前高齢期のボランティア活動

地域における痴呆への理解・予防の取り組みの重要性は今後さらに高まるものと考えられる。運動介入を軸に前高齢期の住民によるボランティア活動の組織化を推進することで、支援と連携を構築する。

④介入効果の判定

全国の４ヶ所で施行した約6,000名のマススクリーニ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。

⑤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、「痴呆症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、本研究事業としては新たに以下の成果を示した。

1. 3種介入による記憶機能・運動能力・体力の改善、さらにうつ症状改善効果を示した。

まず1年間以上介入を維持できたものは、8割余りという高い成績が得られた。次に注目した5種類の認知機能のうち、記憶に限って、学習効果を考慮した上でも有意な介入効果があることを明らかにした。また運動能力については筋力や持久力の面で有意な改善が認められた。また Geriatric Depression Scale(GDS)で評価した主観的なうつ気分と24時間溜めた尿中のコルチゾールについて改善が認められた。

2. 前駆状態診断に際してうつ病鑑別の重要性を示した。

両者には強い類似性があることをまとめると共に、鑑別のポイントを認知機能、気分症状の両面から整理した。前駆状態にある者では、認知機能が正常な者に比べて2倍以上の頻度でうつ(客観的に診断されるうつ、また自覚症状としてのうつ気分)を認めることが明らかになった。また前駆状態との鑑別疾患としてのうつ病の認知機能障害の特徴は、記憶というより注意の分割や言語の流暢性の障害であることを示した。また前駆状態かつうつと判定される者と、うつのみと判定される者との間でうつ症状を比較した。その結果、意欲のなさ・無気力感が前者に特徴的であることが示された。

3. 脳の形態・機能画像を約160名の同一対象において年度ごとに継続的に撮った。

この結果から、MCIなどの前駆状態は、2−3年間は持続するのではないかと思われる。

4. 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。

5. 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。

6. 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 Amnestic 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 3×3×2＝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。

7. 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。

8. 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。

9. 大分、愛媛、東京における介入結果（という項目を追加）

大分の介入においては、参加者の発案による作業療法と運動療法の組み合わせという介入方法が MCI 状態と判定された 18 名に施行された。これによって 1 年後に介入群ではやはり MCI の非介入群と比較して、記憶と言語機能について有意な改善効果が得られた。

愛媛では有酸素運動が用いられ、3 ヵ月後と 2 年後に 47 名の被介入者と対照において認知機能の評価がなされた。しかし有意な改善効果は得られなかった。さらに東京では、旅行、パソコン、園芸などの知的活動プログラムにより 56 名に対して介入がなされた。その結果、記憶と注意で有意な改善効果が得られた。

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。

既述のように全国 4 箇所における研究からは、概して介入の効果を支持する所見が得られた。しかし得られなかった介入研究もあり、得られた場合も記憶への効果以外はその内容が少しずつ異なる。恐らくは介入内容とその実施頻度といった次元が重要な関与をしていると考えられる。また大分でなされた介入は、実は社会交流という要素が大きいと思われる。こうした介入内容そして頻度は真に有効な介入を探索する上で重要な検討課題である。

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 Amnestic 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

われわれは運動、栄養、睡眠という日常生活レベルの要因に注目して具体的な認知症予防の介入プログラム(3 種介入法)を作成した。これは各領域の専門家が有効性とともに「継続しやすさ」を重視して新たに考案したものである。また初老期のボランティアを募り、その方々に地区ごとに継続的に活動してもらうことで、地域での痴呆理解・支援を促進したことで高い継続率が得られた。こうした介入活動により最も効果を得難いであろうと予想していた記憶について改善効果が得られた。

その上で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。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。

対象全体において算出された1年間当りの認知症発症率、前駆状態から認知症への進展率は本研究の妥当性を大筋で支持すると考えられる。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。

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、これらの各介入研究を総合的に解析する。

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, Ikonomovic 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

・東海林幹夫、桑野良三、朝田 隆、今川政樹、樋口進、浦上克哉、荒井啓行、井原康夫. アルツハイマー病診断・評価基準試案. 臨床神経学 45:128-137, 2005

・Cichocki A, hishkin SL, Musha T, Leonowicz Z, Asada T, Kurachi T. EEG fitering 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, Ikonomovic 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]
- Zhi-Jie L, Matsuda H, Asada T, Ohnishi T, Kanetaka H, Imabayashi E, Tanaka F. Gender difference in brain perfusion 99m-ECD SPECT in aged healthy volunteers after correction for partial volume effects. Nucl Med Commun 25:999-1005, 2004
- Imabayashi E, Matsuda H, Asada T, Ohnishi T, Sakamoto S, Nakano S, Inoue T. Superiority of 3-dimensional stereotactic surface projection analysis over visual inspection in discrimination of patients with very early Alzheimer's disease from controls using brain perfusion SPECT. J Nucl Med 45:1450-1457, 2004
- Kanetaka H, Matsuda H, Asada T, Ohnishi T, Yamashita F, Tanaka F, Nakano S, Takasaki Y. Effects of partial volume correction on discrimination between very early Alzheimer's dementia and controls using brain perfusion SPECT. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 31:975-980, 2004
- Tanahashi H, Asada T, and Tabira T. Association between tau polymorphism and male early-onset Alzheimers disease. NeuroReport 15:175-180, 2004
- 朝田隆. 痴呆症前駆状態の診断. 精神経誌 106:88-92, 2004
- 根本清貴、山下典生、大西隆、今林悦子、平尾健太郎、横銭拓、佐々木恵美、水上勝義、松田博史、朝田隆. 軽度認知機能障害の脳血流および形態変化 －茨城県利根町における横断研究－. Dementia Japan. 18:263-273, 2004

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
- 朝田隆 第9回都民講演会「睡眠障害」：ぼけを防止できる睡眠法はあるか？ 2004,2,1 東京
- 朝田隆 九州痴呆研究会 痴呆症前駆状態の診断 2004,6,12 福岡
- 朝田隆 第19回日本老年精神医学会 シンポジウム MCI について 2004,6,25 松本
- 朝田隆 日本老年行動学会 痴呆の早期発見と予防 2004,9,2 松山
- 朝田隆 第6回全国早期痴呆研究会 痴呆の発症予防：遅延のための介入 2004,9,4

新潟三条

・朝田隆　第7回日本痴呆ケア学会　シンポジウム　アルツハイマー病：新薬開発を語る、2004,9,17　新潟

・朝田隆　第23回日本痴呆学会　プレナリーレクチャー　アルツハイマー病大規模治験とエビデンス、2004,9,29　東京

・Asada T. 20th International conference of Alzheimer's disease international. Symposium. Support for the individuals with early dementia. 16th October, 2004, Kyoto

・朝田隆　大学と科学市民公開講座　アルツハイマー病　痴呆予防はどこまで可能か？　2004,10,30　福岡

・朝田隆　第17回日本総合病院精神医学会総会　シンポジウム　うつ病と痴呆の関係：MCIとうつ；表か裏か？　2004,11,27　東京

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. 総合研究報告書
(分担研究者)

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
総合研究報告書（分担）

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：
大分県安心院町でファイブ・コグなどを用いた地域疫学調査を実施し、Petersenの定義によるMild Cognitive Impairment(MCI)の頻度は5.1%と算定された。詳細な二次調査によって明らかにamnesic MCIとされた18名に1年間にわたる予防介入を実施し、非介入群14名と認知機能の推移を検討した。その結果我々が企画したMCI住民への非薬物的認知症予防介入は有効であることが示された。

A. 研究目的

地域疫学調査を実施し、MCIの有病率を求め、さらにMCI住民に対して予防介入の効果を検証する。

B. 研究方法

安心院町の65才以上高齢者を対象に主として地域ごとの公民館で問診、ファイブ・コグ、IADL、GDS等を実施した。

これらの一次調査でMCIと判定された住民に対して、詳細な2次調査をおこない、MCIの有病率を求めた。

その後MCI住民のうち18名の同意・参加を得て、認知症予防活動を週1回一日5時間の割合で、1年間実施した。

非介入群としてMCI状態の14名をコントロールとして前後の評価をファイブ・コグを用いておこなった。介入は住民自身の創意工夫に基づくもので、行政や大学は黒子として接した。

（倫理面への配慮）

本研究は福岡大学医学部倫理委員会の承認を得た。住民には十分説明し、文書による同意を得た。

C. 研究結果

一次調査では1251名（全高齢者の約50%）の参加があった。Petersenの基準によるMCIは5.1%と算定された。認知症予防活動に参加した介入群では、非介入群に比べて1年後の有意な得点の上昇が記憶と言語面で認められた。非介入群14名中2名はアルツハイマー病に移行した。

D. 考察

安心院町の調査で得られたMCIの有病率は本邦におけるこれまでの地域報告とほぼ一致した。運動療法と作業療法を組み合わせた非薬物的認知症予防活動は有効であり、18年度以降予定される地域包括支援センター

中心の認知症予防活動の参考に資するものと考える。

E. 結論

MCI は 4-5%であり、地域からの発掘の手法にはファイブ・コグを用いることが有効で、予防活動として住民の創意工夫による手作りの活動が重要と考えた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Homocysteic Acid Induces Intraneuronal Accumulation of Neurotoxic Aβ42 : 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. Neurosi. 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, RJ. 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)
・Magnetic Resonance Imaging of Thoracic Epidural Venous Dilation in Hirayama Disease ／ Y.Baba, M.Nakajima, H.Utsunomiya, Y.Tsuboi, F.Fujiki, T.Kusuhara, T.Yamada - Neurology(62 : 1426-1428,2004)
・The effect of cholesterol and monosialoganglioside(GM1) on the release and aggregation of Amyloid beta-peptide frome liposomes prepared from brain membrane-like lipids ／ Y.Tashima, R.Oe, S.Lee, G.Sugihara, E.J.Chambers, M.Takahashi, T.Yamada -J .Biol.Chem(279(17):17587-17595,2004)
・Associations among plasma lipoprotein subfractions as characterized by analytical capillary isotachophoresis, apolipoprotein E phenotype Alzheimer's disease, and Mild Cognitive Impairment ／ B.Zhang, S.Nakano, A.Matsunaga, T.Yamada, K.Saku -Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology (24(8)e144-146,2004)
・Non-herpetic limbic encephalitis associated with relapsing polychondritis ／ F.Fujiki, Y.Tsuboi, K.Hashimoto, M.Nakajima, T.Yamada - JNNP (175(11):1646-1647,2004)
・痴呆の早期発見・早期予防を目的にした安心院プロジェクト／杉村美佳、山田達夫、中野正剛、吉田ユリ子、吉田香織 - 地域保健 (35(1):43-51,2004)
・地域ものわすれ外来の実践と脳リハビリ教室-網野プロジェクト-／松本裕子、蒲田有希子、大澤和子、中川映子、大下めぐみ、吉野知己、今西靖佳、山田達夫 - 地域保健 (35(5):62-70,2004)

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：ペントサンポ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)

・17 番染色体に連鎖する家族性前頭型側頭型痴呆パーキンソニズム：臨床後、遺伝子変異、病理像／坪井義夫、山田達夫　- 第45回日本神経学会総会（2004,5.11-14 東京）

・温度変化依存型的 Aβ蛋白の立体構造変化／松永洋一、山田達夫　- 第45回日本神経学会総会（2004,5.11-14 東京）

・軽度認知機能障害を呈する高齢者の臨床病像／寺井　敏、山田達夫　- 第45回日本神経学会総会（2004,5.11-14 東京）

・Mild Cognitive Impairment (MCI) における脂質関連物質に関する検討／中野正剛、山田達夫　-第 45 回日本神経学会総会（2004,5.11-14 東京）

・クロイツフェルト・ヤコブ病に対するキナクリン治療-効果と安全性について-／坪井義夫、山田達夫　-第45回日本神経学会総会（2004,5.11-14 東京）

・FTDP -17 (P301L, +16, N279K, and P301S) における Tau Haplotype と臨床症候の関連性／馬場康彦、山田達夫　- 第45回日本神経学会総会（2004,5.11-14 東京）

・進行性核上性麻痺患者タウ遺伝子エクソン 10 スプライシング調節領域の解析／小林智則、山田達夫　- 第45回日本神経学会総会（2004,5.11-14 東京）

・クロイツフェルト・ヤコブ病の MRI 拡散強調画像の長期経過／今村明子、山田達夫　- 第 45 回日本神経学会総会（2004,5.11-14 東京）

・アルツハイマー型痴呆患者における見当職障害と局所脳血流の関係／杉村美佳、中野正剛、山田達夫　- 第46回老年医学会総会（2004,6.16-18 幕張メッセ）

・Clock Drawing Test と局所脳血流の関係について／杉村美佳、中野正剛、山田達夫　- 第19回日本老年精神医学会(2004,6.25-26 長野県松本文化会館)

・Associations Among Plasma Lipoprotein Subfractions as Characterized by Analytical Isotachophoresis, Apolipoprotein E Phenotype, Alzheimer's Disease, and Mild Cognitive Impairment／T. Yamada, B.Zhang, K.Saku - American Neurological Association 129th Annual Meeting (2004,10.2-6 Toronto, Canada)

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

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
総合研究報告書（分担）

痴呆性疾患の介入予防に関する研究

分担研究者　田邉 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。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、3 ヶ月後及び 2 年後の効果について検討した。対象は愛媛県Ｓ市に在住する満 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ものとした。まず 3 ヶ月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）に参加した後、QOL 尺度（SF－36）に精神状態に関する項目を加えたアンケート調査を 47 名に施行した。さらに、2 年間認知症予防体操教室に参加した 39 名及び介入開始時の認知機能検査（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、3 ヵ月後では参加者の 90%以上が体操をすることにより体が軽くなったことを自覚していたり、60%以上が「肩こりが軽くなった」ことを自覚したりするなど、身体面の改善を認め、さらに 90%以上が「体操教室を楽しみにしている」と回答し、80%以上が「ストレスが発散できた」と回答するなど精神面への効果も認められた。しかし 2 年後の認知機能検査の結果では、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た可能性もある。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教室
池田　学　　豊田　泰孝
石川　智久　　鉾石　和彦

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み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、3ヶ月後及び2年後に効果についての検討を行った。

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問診をうけた者とした。まず3ヶ月後に、認知症予防教室（1回1時間30分間筑波大学で開発された軽運動療法等の運動をおこなう）に参加した47名（平均年齢73.0歳、男性11名、女性36名）に対しQOL尺度（SF－36）に精神状態に関する項目を加えたアンケート調査を行った。アンケート調査は（1）習った体操をしている頻度、（2）体操をすると体が軽くなった気がするか、（3）肩こりが軽くなったか、（4）体操教室を楽しみにしているか、（5）生活にはりができたか、（6）顔なじみができたか、（7）ストレスが発散できたか、（8）落ち着いて穏やかな気分で過ごせたか、などの項目についての多肢選択問題である。

次に2年後に、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

1. QOLの評価

3ヵ月後の身体及び精神状態についてのアンケート調査結果は以下のようになった。

(1)「習った体操を週に1～2回以上している」のは33名（70.2%）であった。