

認知症の総合的な予防・治療・介護 の確立に関する研究

（H18－長寿－プロ－001）

平成18年度

総括・分担研究報告書

平成19(2007)年3月

主任研究者 柳澤 信夫

関東労災病院

目 次

I. 総括研究報告書

- 認知症の総合的な予防・治療・介護の確立に関する研究 1
柳澤 信夫

II. 分担研究報告書

1. 認知症の総合的な予防・治療・介護の確立に関する研究 5
柳澤 信夫
2. 認知症の総合的な予防・治療・介護の確立に関する研究 7
朝田 隆
3. 食事による認知症の予防に関する研究15
植木 彰
4. 認知症の総合的な予防・治療・介護の確立に関する研究21
小長谷陽子
5. アミロイドβの毒性に対する漢方薬の神経保護効果25
荒井 啓行
6. 認知症の予防・治療・介護における戦略的・総合的対策の確立生活機能評価
による早期診断33
鳥羽 研二
7. 認知症の総合的な予防・治療・介護の確立に関する研究67
鷺見 幸彦
8. アルツハイマー病への介入効果を評価するための診断マーカーの検討71
武田 雅俊
9. 認知症の予防・治療・介護における戦略的・総合的対策の確立に関する研究75
服部 英幸
10. 認知症の総合的な介護システムの確立に関する研究77
遠藤 英俊
11. 一般生活者における家族が認知症に罹患した場合の対処行動に関する研究131
荒井由美子
12. 研究デザインの妥当性と社会成果の社会的有用性についての検討145
長谷川友紀

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

主任研究報告書

認知症の総合的な予防・治療・介護の確立に関する研究
（ H18-長寿-プロ-001 ）

主任研究者 柳澤 信夫 独立行政法人労働者健康福祉機構関東労災病院 院長

研究要旨：現在約190万人とされ今後の急増が予測される認知症の総合的かつ実効的な対策を確立することを目的に、予防、治療、介護それぞれの分野における現時点での問題点を集約した。問題点の根拠となるあるいは現状について概説した文献を、総説を中心にレビューした。課題は13項目に集約された。1. 疫学 2. 予防 3. 軽度認知機能障害（MCI）と早期診断 4. 診断 5. 治療 6. 家族支援 7. ケアスタッフ 8. 在宅療法と地域連携 9. 特殊な病態のケア 10. ケア その他 11. 認知症の終末期ケア 12. 認知症スタッフの教育 13. 医療経済的側面。現在認知症の現場で認知症診療にかかわっている研究者が必要と感じている研究課題が明らかとなった。これらの研究候補のなかから、実現可能性が高く急を要する課題を中心に予備的研究を開始し、大規模研究に発展させていく必要がある。

分担研究者

朝田 隆 筑波大学臨床医学系精神医学教授

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

小長谷陽子 認知症介護研修・研究

大府センター研究部長

荒井啓行 東北大学大学院医学系研究科

先進漢方治療医学教授

鳥羽研二 杏林大学医学部高齢医学教授

鷺見幸彦 国立長寿医療センター

外来診療部長

武田雅俊 大阪大学大学院医学系研究科

情報統合医学・精神医学教授

服部英幸 国立長寿医療センター

行動・心理療法科医長

遠藤英俊 国立長寿医療センター

包括診療部長

荒井由美子 国立長寿医療センター

長寿政策科学研究部部長

長谷川友紀 東邦大学医学部

医療政策・経営科学教授

A. 研究目的

現在約190万人とされ今後の急増が予測される認知症の総合的かつ実効的な対策を確立する。今後認知症に対する治療と介護の負担は質量ともに多大となると危惧されており、その対策は日本の認知症研究の英知を集め十分な研究計画にもとづく、実効性の極めて高いものとしなければならない。実効的な総合的対策が確立し、全国で実施可能になれば、日本の認知症にかかわる多くの問題が軽減あるいは改善できる。

B. 研究方法

予防、治療、介護それぞれの分野における現時点での問題点を、KJ法で集積し、項目ごとにまとめた。またそれぞれの問題点の根拠となる文献あるいは現状について概説した文献を、総説を中心にレビューした。これらの作業ののち全研究者が集まり、わが国における今後必要とされる認知症研究を、戦略的研究を視野において検討した。またこれらの認知症における問題点のなかには、すでに分担研

研究者によって個別に開始されている研究もあり、これらの研究については個別に報告した。

C. 研究結果

【全体研究】 現在抱える認知症における課題を大きく分類すると以下の13項目に集約された。1. 疫学 2. 予防 3. 軽度認知機能障害 (MCI) と早期診断 4. 診断 5. 治療 6. 家族支援 7. ケアスタッフ 8. 在宅療法と地域連携 9. 特殊な病態のケア 10. ケアその他 11. 認知症の終末期ケア 12. 認知症スタッフの教育 13. 医療経済的側面。

1. 疫学

1) わが国の有病率 2) 発症率 有病率を調べた研究は各地域で存在するが、発症率の研究は少ない。認知症の病型ごとの日本全体の大規模な有病率、発症率研究はない。この研究はあらゆる認知症研究の基礎データになるため重要である。

2. 予防

1) 中年期からの危険因子の経年的な追跡研究：認知症では中年期から発症のリスクにさらされていることが推測されるが、このような研究は乏しい。

2) アルツハイマー病 (AD) の発症因子の研究

3) 血管性認知症 (VaD) の予防：血管障害が関与している VaD では AD よりも予防戦略がたてやすいと思われるが、実際は診断も含めこのような研究は少ない。

4) 生活習慣病と認知症：高血圧や高脂血症、糖尿病が認知症の危険因子としてどの程度かわるのか重要。

3. MCI と早期診断 MCI とそれに関連した早期診断にかかわる課題として

1) 認知症の早期診断の追求：バイオマーカー、画像を中心とした早期診断法の確立

2) MCI から認知症に移行していく群としない群の鑑別：MCI のなかで認知症に移行していく群の特性を研究する。3) 初期 AD とうつとの鑑別：うつは認知症の初期症状のことがあり、認知症の部分症状なのかうつ病なのか鑑別が

困難。

4. 診断

1) VaD の診断：VaD に関しては診断基準をはじめ混乱している現状を整理する必要がある。

2) 画像診断の有用性と精度：すでに現在進行形の研究もあるが、MRI を中心とした形態画像、核医学による機能画像の有用性の検討

3) AD の進行速度や精神・行動症状の特性を規定する因子

4) 認知症の自然経過：3) も含め認知症の自然経過については不明な点が多い。AD においても進行の速度を規定する因子はなにか、精神行動症状の出現を規定する因子はなにかなど解明が必要。

5. 治療

1) レビー小体型認知症 (DLB) の治療法：変性性認知症では 2 番目に頻度の高い疾患と考えられているが、その治療法は確立していない。

2) 非薬物療法の評価：標準的な方法が確立していない。

3) 精神・行動症状の治療法：非定型精神薬の多くが適応外であり、この分野での治験の進展が必要。

4) せん妄の治療：一般病院の入院継続困難の大きな原因のひとつであり、標準的な管理・治療法の確立。

5) AD の新規治療法の開発と治験：当然重要な課題であるが治験は本研究の枠組みでは取り上げることは困難。

6) 老健施設における認知症短期集中ケアの評価：適切な評価法の確立と実際の検証が必要。

7) 一般人、ケアスタッフへの治療法に関する情報提供システムの開発：現時点および進歩する認知症の治療法を患者、ケアスタッフに情報提供するシステムの開発。

6. 家族支援

1) 家族支援の方法：認知症患者の対応において家族に対する支援はきわめて重要である。系統的、持続的な家族の支援方法に関する方法論の確立。

2) 家族支援プログラムの開発：家族支援のための具体的なプログラムの開発が必要。

7. ケアスタッフ

1) ケアの質の評価法：認知症のケアにおける質の評価は継続的になされなければならないがその評価法は未確立。

2) 介護スタッフのストレス調査と対策：認知症における介護スタッフのストレスは高く継続的な評価と検証が必要。

8. 在宅療養と地域連携

1) 認知症患者の重症度と生活の場の適応性：認知症患者が重症度に応じて適切な生活の場を得ているかの評価と検証。

2) 在宅認知症患者の地域における情報共有システム：医療と福祉の連携を図る上で情報の共有は重要だが、現時点では担当者の負担増につながっている。IC カード、電子システムを視野にいたした情報共有システムの構築が必要。

3) 身体合併症発症時の一般病院での対応システム：早急に検討されるべき問題であり、認知症が身体合併症を発症して、一般病床に入院時、管理の困難さから、早期退院を強いられたり、入院を拒否されたりすることがある。このような状況に対応した指針作成が必要

4) 認知症患者の日常生活制限に関する検討：車の運転、転倒予防など日常生活の制限につながる問題の検討。

9. 特殊な病態のケア：

1) 前頭側頭型認知症 (FTD) のケア：精神行動症状が出現しやすく、その治療、ケアには特別の配慮が必要。2) との関わりも強い。

2) 若年性認知症のケア：40-50代で発症した認知症は、社会生活の現役であることから家族をはじめ周囲への影響が大きい。また FTD の割合が高く精神行動症状が出現しやすくそのケアの確立が重要である。

3) 尿便失禁の治療とケア：尿便失禁は認知症患者の在宅生活の継続を妨げる大きな因子であるが、その検討は少ない。ことに便失禁に

関する検討は少ない。

10. ケア その他：

1) 海外の認知症ケアとの国際比較：制度の違いをこえて、欧米における先進的な試みを研究。

11. 認知症の終末期ケア：高齢者の非がん疾患における終末期ケアは未解決の重要課題。認知症の特殊性の有無の検討。

12. 認知症スタッフの教育：専門医、かかりつけ医、看護師、ケアスタッフ、など認知症にかかわる人材の系統的、網羅的な育成。

13. 医療経済的側面 全ての認知症の介入においては医療経済的な側面が検討されるべきであり、これまで列挙してきたすべての研究に付随する。

【個別研究】

朝田は項目1. 2. 3. に関連して茨城県利根町において認知症の地域調査と介入研究を行い、介入の成果として記憶に限り有意な介入効果があり、筋力や持久力の面でも有意な改善があった。また介入群は非介入群より認知症移行率が低い。初回評価で認知症でない群から、3年後には37名(3.8%)が新たに認知症状態に至り1年間当りの認知症発症率は1.3%であった。植木は2. に関連して全国6箇所では認知症に対する栄養学的介入を行い、栄養学的介入を遵守した群はMMSEの低下が有意に少なく、認知症の予防・治療に有用である可能性を示唆した。これまでの結果をもとに、医療機関、介護施設、在宅での最も効率的な栄養学的介入法を確立する必要があると述べた。鳥羽は項目3. に関連して認知症の早期発見のためには一般医家の協力が不可欠であり、そのためには簡易に認知症をスクリーニングできる検査が必要と考えた。具体的には復唱と遅延再生によりおよそその知能を測定する。認知症の有無を短時間に鑑別するためには有用と結論している。武田は3. 4. 5. に関連して現在のアルツハイマー病診断薬、治療薬の開発状況をレビューした。生物学的マーカーの開発は

順調に進んでおり、数年以内にはアルツハイマー病のサロゲイトマーカーの開発が予定されている。認知症の鑑別診断のためには、生物学的診断マーカーの有用性は高いと報告した。治療薬は、アミロイド系だけでなくタウの病理に対しての治療薬が開発されている。荒井らは5.に関連して釣藤鈎の認知症の精神行動症状に対する有用性を指摘しそのメカニズムについて検討した。釣藤鈎には、Aβ蛋白質の凝集及び産生を制御する成分が含まれていることが示唆された。服部は8に関連して要介護認定のランクMの治療介護ネットワーク確立を課題としてあげ、具体的な取り組みとして患者の状態評価方法の作成、地域における認知症治療可能施設のリスト作成、医療、介護、福祉、行政を包含する研究会の立ち上げ、地域の医師会などとの連携などの実践を開始している。小長谷は12に関連して介護福祉施設数の急速な増加と介護に携わる職員の急増に対して技術や、知識の進歩に追いついていない状態であることを指摘し、全体のレベル向上と、医療との連携を強化する必要があることを強調した。教育に関連しては若年の認知症に対しての支援教育、外国からの介護従事者の参入問題など多様な対応が求められることも指摘した。遠藤は7.に関連してケアスタッフの評価法としてDCM(認知症ケアマッピング)を紹介し、また認知症家族支援の方法についてレビューした。荒井由は介護負担：評価法と関連研究、ケアの質に関する研究、から介護負担が増えると虐待が増えること、介護サービス利用によって、介護者の介護負担は軽減することといった重要な指摘を行った。鷺見は3.に関連してMCIに対する画像の有用性に関する多施設共同研究を行っている。8に関連して愛知県大府東浦地区の認知症患者の重症度と生活の場の適応性について調査を行った。また12に関連し認知症サポート医研修を全国で行っている。

D. 考察

疫学分野は認知症研究の基礎的データとして重要であるが全国研究が少なく支援が必要である。予防分野も国全体としての研究がのぞまれるが方法論上の問題を残しており、もうしばらく予備的な調査が必要。診断の分野は早期、超早期診断も含めて国家的なプロジェクトが必要である。治療分野は薬物治療に関しては治験との兼ね合い、企業の治療薬開発との兼ね合いがあり、独立して考える必要がある。非薬物療法は根本治療ではないが、全国レベルでの統一した検討が必要な時期に来ている。介護の分野では在宅療法と地域連携と推進のために、家族支援の方法、スタッフの教育、地域連携に必要なハード、ソフトの開発など重要な項目が多数ある。全国レベルでの検討が急務である。

また教育（医療、福祉スタッフおよび国民）は今後さらに必要となる。

E. 結論

今回の研究により現在認知症の現場で認知症診療にかかわっている研究者が必要と感じている研究課題が明らかとなった。認知症研究は急を要する国民的課題であり、これらの研究候補のなかから、実現可能性が高く急を要する課題を中心に予備的研究を開始し、大規模研究に発展させていく必要がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1) 論文発表

2) 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

分担研究報告書

認知症の総合的な予防・治療・介護の確立に関する研究

（ H18-長寿 - プロ - 001 ）

分担研究者 柳澤 信夫 独立行政法人労働者健康福祉機構関東労災病院 院長

研究要旨：現在約190万人とされ今後の急増が予測される認知症の総合的かつ実効的な対策を確立することを目的に、予防、治療、介護それぞれの分野における現時点での問題点を集約した。問題点の根拠となるあるいは現状について概説した文献を、総説を中心にレビューした。課題は13項目に集約された。1. 疫学 2. 予防 3. 軽度認知機能障害（MCI）と早期診断 4. 診断 5. 治療 6. 家族支援 7. ケアスタッフ 8. 在宅療法と地域連携 9. 特殊な病態のケア 10. ケア その他 11. 認知症の終末期ケア 12. 認知症スタッフの教育 13. 医療経済的側面。現在認知症の現場で認知症診療にかかわっている研究者が必要と感じている研究課題が明らかとなった。これらの研究候補のなかから、実現可能性が高く急を要する課題を中心に予備的研究を開始し、大規模研究に発展させていく必要がある。

A. 研究目的

現在約190万人とされ今後の急増が予測される認知症の総合的かつ実効的な対策を確立する。

B. 研究方法

予防、治療、介護それぞれの分野における現時点での問題点を、KJ法で集積し、項目ごとにまとめた。またそれぞれの問題点の根拠となる文献あるいは現状について概説した文献を、総説を中心にレビューした。これらの作業ののち全研究者が集まり、わが国における今後必要とされる認知症研究を、戦略的研究を視野において検討した。

C. 研究結果

現在抱える認知症における課題を大きく分類すると以下の13項目に集約された。

1. 疫学 認知症の病型ごとの日本全体の大規模な有病率、発症率研究はない。
2. 予防
 - 1) 中年期からの危険因子の経年的な追跡研究
 - 2) アルツハイマー病（AD）の発症因子の研究

- 3) 血管性認知症（VaD）の予防

- 4) 生活習慣病と認知症

3. MCI と早期診断 MCI とそれに関連した早期診断にかかわる課題として

- 1) 認知症の早期診断の追求 2) MCI 認知症に移行していく群としない群の鑑別 3) 初期 AD とうつとの鑑別

4. 診断

- 1) VaD の診断 2) 画像診断の有用性と精度 3) AD の進行速度や精神・行動症状の特性を規定する因子 4) 認知症の自然経過

5. 治療

- 1) DLB の治療法 2) 非薬物療法の評価 3) 精神・行動症状の治療法 4) せん妄の治療 5) AD の新規治療法の開発と治験 6) 老健施設における認知症短期集中ケアの評価 7) 一般人、ケアスタッフへの治療法に関する情報提供システムの開発

6. 家族支援

- 1) 家族支援の方法 2) 家族支援プログラムの開発

7. ケアスタッフ

1) ケアの質の評価法 2) 介護スタッフのストレス調査と対策

8. 在宅療養と地域連携

1) 認知症患者の重症度と生活の場の適応性 2) 在宅認知症患者の地域における情報共有システム 3) 身体合併症発症時の一般病院での対応システム 4) 認知症患者の日常生活制限に関する検討

9. 特殊な病態のケア：

1) 前頭側頭型認知症（FTD）のケア 2) 若年性認知症のケア 3) 尿便失禁の治療とケア

10. ケアその他 海外の認知症ケアとの国際比較

11. 認知症の終末期ケア

12. 認知症スタッフの教育

13. 医療経済的側面

D. 考察

疫学分野は認知症研究の基礎的データとして重要であるが全国研究が少なく支援が必要である。予防分野も国全体としての研究がのぞまれるが方法論上の問題を残しており、もうしばらく予備的な調査が必要。診断の分野は早期、超早期診断も含めて国家的なプロジェクトが必要である。治療分野は薬物治療に関しては治験との兼ね合い、企業の治療薬開発との兼ね合いがあり、独立して考える必要がある。非薬物療法は根本治療ではないが、全国レベルでの統一した検討が必要な時期に来ている。介護の分野では在宅療法と地域連携と推進のために、家族支援の方法、スタッフの教育、地域連携に必要なハード、ソフトの開発など重要な項目が多数ある。全国レベルでの検討が急務である。

また教育（医療、福祉スタッフおよび国民）は今後さらに必要となる。

E. 結論

今回の研究により現在認知症の現場で認知症診療にかかわっている研究者が必要と感じている研究課題が明らかとなった。認知症研究

は急を要する国民的課題であり、これらの研究候補の中から、実現可能性が高く急を要する課題を中心に予備的研究を開始し、大規模研究に発展させていく必要がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

分担研究報告書

認知症の総合的な予防・治療・介護の確立に関する研究

分担研究者 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

高齢化社会が進行する中でアルツハイマー病 (AD) を始めとする認知症の予防・発症遅延のための方法開発が急がれている。本研究では、まずライフスタイルに関連した防御因子と目されるものについて検討した。具体的には、食事と運動を中心に近年の研究動向をレビューした。

次に AD の前駆状態は近年 Mild Cognitive Impairment (MCI) として注目されている。本来 Petersen により記憶障害を中心に提案された概念だが近年その内容が変化している。縦断研究の結果をもとに、どのようなタイプの MCI が感度、特異度ともに優れているかを検討した。

これらをもとに、これからの介入研究における課題として、認知症へのコンバートの判定基準、介入・観察期間、脳機能画像とその他の生物学的マーカーに言及した。

A. 研究目的

1) 認知症予防に関連する因子の評価

認知症の予防・発症遅延に関わるライフスタイル関連の要因として、従来検討されてきたものは以下の4つに大別される。栄養、運動、睡眠や休養、それに知的刺激を軸とした社会交流である。これらのうちでもとくに栄養と運動に注目して近年の疫学的、基礎医学的な知見を総説する。これにより今後の介入研究の具体的な方法を探索する基とする。

2) 各種の MCI の予測妥当性を検討する

今のところ認知症ではないが、知的に正常とも言えないボーダーラインゾーンが本来の MCI である。当初の概念は、今日で

は amnestic MCI と呼ばれる。その後、改変がなされて最近では amnestic type と non-amnestic type に2分される。さらにこれが single domain と multiple domains に分類される。これらのうちどれが将来の認知症コンバートを予測する上での妥当性が高いかを検討する。

B. 研究方法

1) 認知症予防に関連する因子の評価

防御因子としての栄養と運動に関して、近年の代表的な論文をレビューすることで評価を行う。

2) 各種の MCI の予測妥当性を検討する

われわれは 2001 年から厚生労働科学研究として認知症予防の介入を行ってきた。初回調査から 3 年後に再度認知機能などを評価し、そのから認知症へのコンバートを判定している。今回はこのデータをもとに新たな視点として、どのタイプの MCI が感度と特異度において優れていたかを検討する。

C. 研究結果

1) 認知症予防に関連する因子の評価

多くの候補要因のうち、従来からとくに効果が期待され、そのメカニズムについても検討しているものについて述べる。

(1) 栄養と嗜好品

A. 不飽和脂肪酸

疫学的研究から注目されるようになったものの一つに食事の脂質、ことに不飽和脂肪酸がある。予防効果をもつものとして魚油に含まれるエイコサペンタエン酸 (EPA)、ドコサヘキサエン酸 (DHA) が注目されてきた。とくに DHA については、ヒト AD の遺伝子を入れたトランスジェニックマウスにおいてこれを豊富に含む餌を食べることでアミロイドの沈着が防御されることが報告されている⁹⁾。また末梢血液中の DHA 濃度が高いと、AD の発症率が低下するとした縦断研究も報告されている⁹⁾。こうした物質の効果に関するメカニズムとしては、神経伝達物質、神経細胞膜の流動性、イオンチャネル、遺伝子発現などへの関与が想定されている。

B. メタボリックシンドローム

メタボリックシンドロームと AD の関係も近年も近年注目されている。とくに II 型

糖尿病は AD 発症率を 2 倍に高め、インスリン治療をしている場合はさらに 2 倍になるともいわれる。このような背景に糖代謝のメカニズムは同時にアミロイド前駆体蛋白にも影響することがあると想定されている。またインスリン分解酵素がインスリンのみならずアミロイド (A β) を分解することも注目される。

抗酸化物質であるビタミン C と E、あるいはベータカロチンやリコペンも注目されてきた。AD 脳における神経変性の原因となる ROS などを減少させる作用が重視されている。もっとも最近の MCI に対する臨床試験では、ビタミン E をサプリメントとして服用しても効果はなかったことが示されている。

C. その他

ヨーロッパでは銀杏葉エキス (フラボノイド) を AD 治療薬として承認している国もあるところから、これについては多くの検討がなされている。これについては抗酸化作用と、A β の凝集阻止作用とが想定されている。

またその欠乏が認知症症状を生じさせるといわれるものに葉酸とビタミン B₁₂ がある。

さらに地中海式ダイエットという食事様式は、従来より循環器疾患やがんの予防法として注目されてきた。この特徴は、野菜・豆類・果実・穀物・不飽和脂肪酸は沢山、魚をやや多めに、そして飽和脂肪酸・乳製品・肉類は少なめという点にある。また普通は、食事中に中等量のワインを飲む。4 年間の観察研究から、この食事パターンが顕著な者では、AD 発症率が低いとした報告がなされている。

D. 嗜好品

嗜好品のうち、喫煙については、当初防御的に働くのではないとも言われたが、近年では正反対の結果も報告されている。また少量から中等量のアルコールも防御的に作用すると言われてきた。

(2) 運動

運動の中でもとくに有酸素運動には加齢に伴う認知機能低下を防御したり、認知症の発症率を下げるとした報告が数多くなされている。最近ではメタアナリシスも出ており、概して有効であることが示されている。

例えば身体活動性が低いことはADの危険因子であるとした報告がある。また中年期に身体活動性が高いことは将来のAD発症に対して防御的に作用するという知見もある。またカナダにおける5年間の縦断調査から、規則的な運動習慣がAD発症を抑制するとした報告もなされている。

最近大きな縦断調査から興味深い報告がなされた。これはHonolulu-Asia Aging Studyから新たに生まれた知見である。要するに、健常な高齢男性において有酸素運動の代表とされるウォーキングの習慣は認知症防御効果を持つというものである。

1991年から1993年の間に71-93歳の健康な男性2,257名において1日あたりの歩行距離が評価された。その3年後、さらに6年後に認知機能などが繰り返し評価された。追跡期間中に158名が認知症と診断された。1日当り2マイル以上歩行するグループを最高集団と位置づけたとき、1日当り0.25マイル以下のグループ、また0.25-1マイルのグループでは認知症を発症する率が1.7-1.8倍程度高いことが示された。すなわちよく歩くことには認知症防御効果があると解釈できる。私見なが

ら、認知症前駆状態にある高齢者では、心身ともに不活発になったことの表れとして歩行距離が短くなっているという解釈も可能ではなかろうか。

有酸素運動が効果をもたらすメカニズムについては様々な仮説が提唱されている。ラットを用いた実験から、小脳の毛細血管の密度が高まったという報告がある。高齢ラットにおいて、運動により皮質におけるコリン取り込み能とドーパミン受容体の密度増加を報告したものがある。またラット脳における脳由来神経栄養因子(BDNF)遺伝子の発現増加も報告されている。さらにはマウスの海馬における神経細胞新生も示されている。

これに関連して新たな報告がある。ヒトADの原因遺伝子を挿入したダブルトランスジェニックマウスを用いて環境がもつ脳内アミロイドへの影響を検討したものである。これは生活環境の違うマウス間での比較研究である。主たる結果は、脳内のアミロイド β ($A\beta$)レベルと $A\beta$ の沈着は豊かな環境で生育したマウスで有意に減少していた。とくに豊かな環境を反映すると思われる運動量と $A\beta$ 沈着量とは逆相関していた。さらに $A\beta$ の分解・代謝に関わる蛋白分解酵素のネプリライシンの活性が上昇しており、これは $A\beta$ の沈着と逆相関していた。DNAマイクロアレイ解析の結果、学習と記憶、血管新生、神経新生、細胞の生存、 $A\beta$ の押収、プロスタグランジン合成に関連する遺伝子の転写産物レベルに選択的なアップレギュレーションを認めた。つまり豊かな環境のもとで、運動をすればAD予防になる可能性があると考えられる。

(3) その他

睡眠、ある種の記憶術・脳トレーニングや芸術療法などがある。さらに社会交流という観点も重要性も言うまでもない。もっともこうした方法の最大の難点は、介入や遵守の定量化が困難なことである。したがって結果の評価も単純にはゆかない。

2) 各種の MCI の予測妥当性を検討する

Petersen による最初の MCI の定義は、以下のものであった。

- ・主観的なもの忘れの訴え
- ・年齢に比し記憶力が低下
(記憶検査で平均値の 1.5SD 以下)
- ・日常生活動作は正常
- ・全般的な認知機能は正常
- ・認知症は認めない

これは記憶障害を重視した定義であり、今日では amnestic MCI と呼ばれる。その後、改変がなされて今日ではまず amnestic type と non-amnestic type に 2 分される。さらにこれが single domain と multiple domains に分類される。(表-1) なお記憶以外の認知領域としては、言語、視空間機能、注意、推論、あるいは遂行機能が検討される。

さらにこれらの認知テストの成績のカットオフポイント設定についての問題もある。つまり本当に平均値から 1.5AD 以下とした定義で良いのかということである。むしろ、1SD、2SD 以下としたほうが良いのではないという点についても未解決である。

我々は初回調査に基づいて、こうした各種の MCI を設定し、個々の参加者がどのタイプであるかを診断した。その上で 3 年後に 1023 名の参加を得て行った再調査において、認知症へと進行した者を特定した。

この結果から、どのタイプの MCI が感度、特異度の両者において最も優れているかを検討した。

この結果を表-2 に示した。ここからは、Amnestic MCI multiple domains、それもカットオフ値を 1SD とするのが最適であることが明らかである。なお個々の MCI タイプ別に認知症へと進展した者の数と割合を表-3 に示した。ここでも Amnestic MCI multiple domains でカットオフ値を 1SD としたグループの進展率が最多であることがわかる。

D. 考察

1) 認知症予防に関連する因子の評価

既述したように、運動と栄養のいずれについても、疫学的にも基礎医学的にも有望な結果は示されている。しかし留意すべきは、まず従来の研究の多くが観察研究であって、長期間にわたる介入研究は無いといってよいことがある。次に様々な交絡因子が存在することがある。例えば高齢者の多くは、降圧剤やインスリンあるいは非ステロイド系の消炎鎮痛剤など様々な種類の薬物を服用している。また循環器系の合併症なども無視し得ない。したがって無作為に割付して、二重盲検法で運動の効果を検討すべきだが、まだこうした臨床研究の結果は報告されていない。

次に実際的には、栄養については定量的な評価が容易なサプリメントを服用してもらうのか、それとも日々の食餌内容を検討するかは大きな問題である。運動については、実践する運動のメニューとその量の設定はまず問うべき問題である。

2) 各種の MCI の予測妥当性を検討する

今回の調査では、MCI の予測妥当性について、Amnesic MCI multiple domains でカットオフ値を 1SD とするのが最適と考えられた。もっともこれは評価時期が調査開始から 3 年後という期間であったがゆえに得られた結果かもしれないことに留意が必要である。

3) 今後の介入研究の課題を明らかにする

MCI の臨床研究に関する最近の国際会議や自身の地域研究での経験、さらに文献的考察から課題を述べる。

(1) 早期認知症の診断基準の必要性

まず MCI から認知症への進展を如何に判定するかの問題がある。すなわち DSM や ICD のシリーズなどで操作的に示された診断基準における認知症診断のポイントは日常生活上の障害の存在にある。つまり明らかな認知症レベル (overt dementia) 用に作成されている。しかし縦断研究において介入の成果を吟味する場合には、早期の認知症診断に特化した基準が必要である。

(2) 介入・観察の期間

最低 3 年間は必要と思われる。高齢者の認知機能は、たとえ一旦は認知症と診断された例でもブレがある。かねてより、とくに地域の MCI 縦断研究では、一旦 MCI と診断された後も MCI にとどまる者はもとより、後日知的に正常と判定される者も稀でないことが強調されてきた。それだけに信頼に足る研究には長期間を要する。

これに関係して各種の介入方法へのコンプライアンスの問題もある。これについては日誌など使うことが求められる。またその記載状況をさほど長くない間隔で点

検し、指導するような工夫も必要だろう。

(3) 生物学的マーカーの探索

MCI はあくまで神経心理学や日常生活の障害を基礎とする概念である。それだけに今後の介入研究では AD など認知症の本質を表現し得るマーカー (surrogate marker) を使用しつつ総合評価してゆく必要がある。

現時点では MRI など測定される大脳の容積と SPECT や PET で測定される脳機能が最も優れていると思われる。今後はアミロイド、タウを中心に関連蛋白質の探索が不可欠になる。

E. 結論

近年 MCI という状態が認知症予防介入の重点的な対象と目されている。様々な型のある MCI の中で、とくに記憶を含む複数の領域で機能低下があるタイプは認知症に移行することに関して優れた予測妥当性を有することを示した。

地域における認知症の予防介入の具体的な方法としては、栄養、運動、休養、それに知的刺激・社会交流が基本となる。しかしどれであってもその有効性が確立しているわけではない。そのような方法の開発はもとより、どの方法であってもその定量可能性と遵守度の測定は基本的な課題である。

さらに研究目的に応じて、観察・介入すべき期間は異なると考えられる。最後に脳機能画像や体液物質における surrogate marker の探索などアルツハイマー病の本質を評価する生物学的マーカーが必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nemoto K, Ohnishi M, Mori T, Moriguchi Y, Hashimoto R, Asada T, Kunugi H. The Val166Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene affects age-related brain morphology. *Neurosci Lett*. 2006 27:151-156, 2006
- 2) Hirao K, Ohnishi T, Matsuda H, Nemoto K, Hirata Y, Yamashita F, Asada T, Iwamoto T. Functional interactions between entorhinal cortex and posterior cingulate cortex at the very early stage of Alzheimer's disease using brain perfusion single-photon emission computed tomography. *Nucl Med Commun* 27:151-156, 2006
- 3) 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* 27:151-156, 2006
- 4) Umemura K, Yamashita N, Yu X, Arima K, Asada T, Makifuchi T, Murayama S, Saito Y, Kanamaru K, Goto Y, Kohsaka S, Kanazawa I, Kimura H. Autotaxin expression is enhanced in frontal cortex of Alzheimer-type dementia patients. *Neurosci Lett* 400:897-100, 2006
- 5) Mizukami K, Tanaka Y, Asada T. Efficacy of milnacipran on the depressive state in patients with Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 30:1342-1346, 2006
- 6) Sato S, Mizukami K, Moro K, Tanaka Y, Asada T. Efficacy of perospirone in the management of aggressive behavior associated with dementia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 30:679-683, 2006
- 7) Ota M, Yasuno F, Ito H, Seki C, Nozaki S, Asada T, Suhara T. Age-related decline of dopamine synthesis in the living human brain measured by positron emission tomography with 1-[beta-(11)C] Dopa. *Life Sci* 79:730-736, 2006
- 8) Ota M, Obata T, Akine Y, Ito H, Ikehira H, Asada T, Suhara T. Age-related degeneration of corpus callosum measured with diffusion tensor imaging. *Neuroimage* 15:1445-1452, 2006
- 9) Kuwano R, Miyashita A, Arai H, Asada T, Imagawa M, Shoji M, Higuchi S, Urakami K, Kakita A, Tanahashi H, Tsukie T, Toyabe S, Akazawa K, Kanazawa I, Ihara Y. Dynamin-binding protein gene on chromosome 10q is associated with late-onset Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet* 15:2170-2182, 2006

表-1
検討したMCIのsubtype

	Amnestic type	Non-Amnestic type
Single domain	Amnestic MCI Single domain (aMCI)	Non-Amnestic MCI Single domain (naMCI)
Multiple domain	Amnestic MCI Multiple domain (m-aMCI)	Non-Amnestic MCI Multiple domain (m-naMCI)

*4つのサブタイプ

*Amnestic type vs Non-Amnestic type

*Single domain vs Multiple domain

*MCI all

表-2
Sensitivity & Specificity
(4つのサブタイプの比較)

MCI-single	sen.	spe.	MCI-multi	sen.	spe.
a-1	0.33	0.95	a-1	0.81	0.88
a-1.5	0.06	0.98	a-1.5	0.32	0.98
a-2	0.04	1.00	a-2	0.04	0.99
na-1	0.58	0.76	na-1	0.62	0.89
na-1.5	0.32	0.89	na-1.5	0.18	0.97
na-2	0.16	0.95	na-2	0.11	1.00

表-3
平均-1SDで定義した
MCIの人数とconvert rate

	n	converter	%
aMCI	36	4	11.1
naMCI	201	11	5.5
m-aMCI	116	35	30.2
m-naMCI	84	13	15.5
Normal	611	8	1.3

厚生労働科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業)
「認知症の予防・治療・介護における戦略的・総合的対策の確立」
平成 18 年度分担研究報告書

食事による認知症の予防に関する研究

分担研究者 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

ある種の食事栄養がアルツハイマー (AD) 病の危険因子になったり抑制因子になっていることが報告されている。我々は平成13年～15年度の厚生科学研究費補助金「21世紀型医療開拓推進研究事業」、ならびに平成16-17年度の厚生労働科学研究費補助金「長寿科学総合研究事業」の2つの研究事業において合計5年間にわたり、栄養と認知症特にADとの関連を調査してきた。

本年度の研究目標は栄養を認知症予防の戦略的研究に組み込むために、これまでの成果を概括するとともに、国際データとの比較、日本人の特性、高齢者の特性、さらには今後栄養学的介入を行う上で考慮すべき問題点の抽出を試みた。

地域住民を対象とした縦断研究では、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まんべんなく摂取していた。最近、高齢者の低栄養が問題に成っているが、一次予防においては積極的な多種類の食物摂取が必要であることを意味している。認知症患者に対する介入研究では、魚、野菜の摂取、総摂取エネルギーの適正化、甘いものの制限はAD患者の認知機能を30ヶ月間維持させ、非介入群との差は有意であった。介入においては食事指導に対する遵守(コンプライアンス)が重要であり、成功させるには簡単で、楽しく、持続可能な方法の創意工夫が必要である。

これまで行われた単一の栄養素による介入研究はすべて失敗しており、食事そのものによる介入が重要であり、具体例としては野菜ジュースの摂取が研究としては規格化しやすい。また、AD患者の約8割は糖尿病、高脂血症、高インスリン血症などメタボリックシンドローム類似の病態を伴っており、この病態に対する介入も重要な介入目標になる。

研究協力者

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

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

アルツハイマー病 (AD) の発症には遺伝的素因だけでなく、長年の生活習慣特に運動、栄養、脳への刺激が関与していることが明らかにされてきた。このことは、ADを生活習慣病の一つとしてとらえることを可能にし、予防への期待を大きくしている。

われわれは平成13年～15年度の厚生科学研究費補助金(21世紀型医療開拓推進研究事業)「栄養学的介入による痴呆の予防・治療システム」、ならびに平成16-17年度の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」の2つの研究班にて合計5年間にわたり、秋田県、新潟県、埼玉県、東京都、鳥取県、島根県の5地域において栄養と認知症特にADとの関連を調査してきた。

本年度の研究目標はこれまでの成果を概括するとともに、国際比較特に人種差において考慮すべき問題点、さらには今後栄養学的介入を行う上での戦略について考察する。

B. 方法

基本的には栄養調査の結果と認知機能の結果を比較し、どのような食事傾向、食事成分が認知機能の維持、改善、悪化に関連するかを検討するものである。

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)の有無を検討した。

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。

なお、本研究ではADに罹患していない高齢一般住民の認知機能を経年的に調査し(縦断研究)、認知機能の維持ないしは改善をめざすことを一次予防とし、軽度認知障害 (MCI)、あるいは確立したADの認知機能の低下、進展を栄養介入によって抑制することを二次予防と位置づけている。

(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. 研究結果

1. アルツハイマー病患者の栄養状態

図 1 で示すとおり、AD に関連する栄養因子には過剰の危険因子と、欠乏の危険因子があった。このことは栄養学的研究においては個別の問題点を明らかにしてゆくことが介入してゆくことが大切であることを示していた。

過剰の危険因子としてはエネルギー摂取過剰、総脂質・飽和脂肪酸の摂取過剰、甘いものの摂取過剰などがある。これらの食行動はインスリン抵抗性や糖尿病、高血圧などいわゆるメタボリック症候群を引き起こす食行動にきわめ

て類似していた。一方、欠乏の危険因子としては野菜・果物と魚の摂取不足を反映して、栄養素では抗酸化ビタミン、ビタミン B 群、葉酸、および n-3 多価不飽和脂肪酸 (PUFA) の摂取不足が有意であった。

アルツハイマー病患者の栄養状態

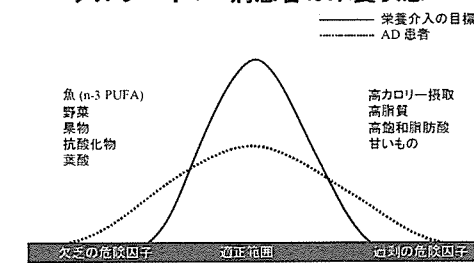


図1

2. 一次予防の結果

島根県で2年連続受診した96名について、1年後のHDS-Rのスコアを登録時のものと比較したところ、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名であった。各群の登録時の栄養摂取量を比較すると、表1-3のように改善群のほうが悪化群に比べて総蛋白、魚介類、n-3PUFAの摂取量が有意に高かった(p<0.05)。また、有意差ではないが野菜・果物の摂取も多い傾向にあった。さらに重要なことは、改善群は悪化群に比して、総摂取エネルギー、カルシウム、亜鉛、総脂肪酸、一価不飽和脂肪酸、コレステロールなどすべてにわたって多く摂取し、逆に総摂取エネルギーに占める砂糖類や菓子類の比率が低いことが示された。すなわち、改善群ほど品数が多く何でもよく食べているということである。

食事栄養調査1

	改善群(2-6点増加)	不変群(1点以内)	悪化群(2-6点減少)
海藻類 g	21.3±18.4	25.8±29.9	16.5±16.2
調味料 g	12.2±9.4**,**	8.5±3.8*	6.5±3.6**
畑類 g	134.1±200.0	135.0±369.3	110.3±162.9
魚介類 g	150.8±107.9*	120.0±72.8	90.7±67.8*
肉類 g	37.5±22.4	36.8±29.0	30.7±22.2
卵類 g	29.3±27.6	26.4±19.7	29.7±39.4
乳類 g	176.7±99.9	170.5±100.9	188.8±157.5
水 g	199.2±228.6	220.4±221.8	102.5±150.5

表1

食事栄養調査2

	改善群(2-6点増加)	不変群(1点以内)	悪化群(2-6点減少)
摂取量 g	2990.8±679.2	2913.4±694.9	2609.8±825.3
エネルギー kcal	2149.1±633.0	2009.4±505.9	1846.7±462.5
蛋白質 g	86.6±48.4**	72.4±19.5	74.6±19.7**
脂質 g	53.9±26.6	49.7±19.0	42.3±19.5
炭水化物 g	304.1±67.0	291.4±65.8	283.3±66.3
カルシウム mg	622.9±195.7	610.9±234.4	519.5±223.9
脂肪酸 g	45.9±22.4	42.1±16.2	36.0±16.4
SFA g	14.6±7.0	14.1±6.5	12.7±6.9
MUFA g	18.1±9.5	16.4±6.7	13.9±6.2
n-3系脂肪酸 g	3.8±2.9**	2.9±1.2	2.2±1.1**
n-6系脂肪酸 g	10.6±4.8	9.9±3.7	8.4±3.7
コレステロール mg	374.5±247.7	321.2±142.4	272.5±162.9

表2

食事栄養調査

	改善群(2-6点増加)	不変群(1点以内)	悪化群(2-6点減少)
亜鉛 mg	629.7±466.0	613.9±549.6	542.4±438.3
銅 mg	20.8±13.7	21.6±18.1	18.0±15.2
鉄類 g	489.1±135.4	441.8±116.3	462.3±117.6
亜硫酸 g	1.3±4.2	1.8±4.3	1.9±4.1
芋類 g	21.6±16.0	35.2±33.2	30.9±38.3
砂糖類 g	9.6±12.1	7.6±6.6	9.5±9.0
菓子類 g	43.1±34.7	49.0±64.1	42.4±51.3
油類 植物 g	17.2±13.1	14.2±10.9	11.3±6.6
油類 動物 g	0.43±1.09	0.48±1.30	0.19±1.11
豆類 g	68.9±32.4	74.2±30.7	53.5±28.1
果実類 g	193.7±196.1	182.3±138.7	116.4±95.9
緑黄色野菜 g	137.2±79.2	151.8±88.8	110.2±138.3
その他の野菜 g	177.9±81.0	178.2±73.8	167.5±102.4

表3

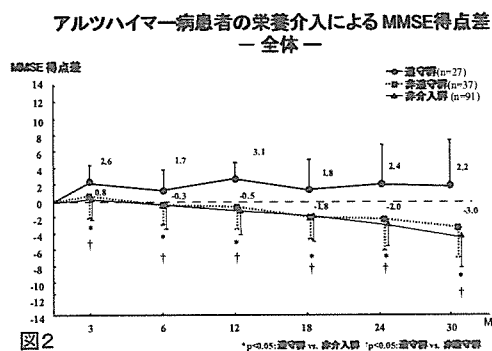
3. 二次予防の結果

MCI ないしは AD の患者に対し栄養指導を行い認知機能の推移に与える影響を30ヶ月まで追跡した。栄養学的介入においては栄養指導への遵守(コンプライアンス)がきわめて重要であることが明らかになった。

図2で示すごとく、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しないしは改善し、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。興味深いことに、非遵守例の認知機能の推移は自然経過群(栄養介入を行っていない群)と全く差がなかった。

われわれの調査では、AD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。これらの背景となる病

態を考慮に入れながら栄養指導を行うことが重要である。また、血清中性脂肪や糖の値は、栄養指導を遵守したか否かを判定する上で有用であった。



D. 考察

1. 高齢者の食事摂取量の基本をどのように考えるか

一般的には、過剰の危険因子は目立ちやすく、欠乏の危険因子は見逃されがちである。また、過剰の危険因子の方が栄養指導に反応しやすく、異質な小食に基づく欠乏の危険因子は直すのが困難である。欧米からの報告では中年期の肥満やエネルギー摂取過剰が AD の危険因子になっているという前向き調査の結果が多いが、日本人ではまだこのような長期間の調査を必要とする結果は出ていない。

ネズミでは総摂取エネルギーを60%に制限すると寿命が長くなることが示され、また、ヒトでも総脂質と総エネルギーの摂取量の高い国ほど AD の有病率が高いとの指摘がある (Grant WB: Arch Intern Med; 164: 109, 2004)。過食は糖尿病、高血圧、だけでなくがんの危険因子にもなっており、過剰なエネルギー摂取の制限が推奨されている。しかしこれらは主として中年期にあてはまる可能性があり、高齢者の健康維持のためにはまんべんなくより積極的に食べる方がよいと考えられるようになっている。Morrisらによる CHAP Study (Neurology; 24:671370, 2006)によれば、65歳以上3,718人を対象として

野菜・果物の摂取量と認知機能の低下速度を3-6年にわたり調査したところ、野菜を1日あたり0.9皿しか摂らない群に比して、2.8-4.1皿摂った群は約40%低下速度が遅かった。この結果を詳細に見ると、野菜を最も食べなかった群の総摂取エネルギーは1,300kcal/dであるのに比して、最も食べた群では2,184 kcal/dとよく食べていた。つまり野菜を多く摂取すると総摂取エネルギーも多くなると考えられる。最近では高齢者の低栄養が問題になってきており、食事の自身を考慮せずにむやみにエネルギー制限をすることは却って危険と考える。

2. サプリメントではなく食事全体のパターンが重要

ADの予防をめざしてさまざまな試みがなされているが、その有効性の検証のために無作為割付比較試験 (randomized controlled trial: RCT) を求めたくなる。ADにおいては厳密に RCTで検討された研究は極めて少なく、これまでに女性ホルモン補充療法、抗炎症薬 (NSAIDs)、ビタミンE、银杏葉 (Ginkgo biloba) が調べられたが、いずれも予防に成功せず、場合によっては副作用で治験が中止になったものもある。単一のサプリメントがうまくゆかないのはADに限ったことではなく、がん、心筋梗塞、脳梗塞などでの調査でも同様である (Lichtenstein AH et al: JAMA; 294 351, 2005)。単一のサプリメントが無効あるいは危険な理由として、食物中に含まれる濃度よりはるかに大量の物質を純粋な形で摂取することは、一種の薬物大量投与と類似のことが指摘されている。

Petot GJら (J Neural Sic; 226,31, 2004) はサプリメントではなく、食事として摂らなければならず、また単一の栄養素や食品よりもたとえば地中海食などのような食事全体のパターンが重要であることを指摘している。