

令和 3 年 6 月 16 日現在

機関番号：32403

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K01866

研究課題名(和文)高齢者に不足しがちな微量栄養素の補充による認知機能低下予防効果の検討

研究課題名(英文)The effect of prophylactic supplementation of insufficient micronutrients for cognitive impairment in Japanese senile.

研究代表者

加園 恵三 (Kasono, Keizo)

城西大学・薬学部・教授

研究者番号：90177387

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：高齢者に不足しがちな微量栄養素の補充による認知機能低下予防効果の検討
1. 認知機能低下早期発見にADAS-Jcogは有用である：よく用いられているHDS-RおよびMMSEと比較して、ADAS-Jcogは年齢との相関が高く、認知機能低下の早期発見に役立つ可能性が高いと考えられた。2. 微量栄養素補充による認知機能低下予防効果が期待できる：男性のテゾン群は、コントロール群と比較して、HDS-RおよびADAS-Jcogによる認知機能検査における低下が有意に抑制された。一方、女性では両群に有意差を認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本は、2007年に65歳以上の高齢者人口が全体の21%を超え、超高齢社会に突入した。高齢者の増加に伴い、認知症患者数も増加の一途をたどっている。増加する認知症への対策として、認知症の前駆段階である軽度認知障害、あるいはそれ以前の段階で感知し、かつ、認知障害が進行しないための支援方法の確立は重要課題である。今回私どもは認知症の早期発見に、ADAS-Jcogが有用であること、また、高齢者に不足しがちな微量栄養素の補充による認知機能低下予防効果が期待できることを報告した。

研究成果の概要(英文)：Preventive effects on cognitive decline in elderly peoples can be expected by supplementation of micronutrients.

1. ADAS-Jcog is useful tool for early detection of cognitive decline in elderly peoples : Correlation between age and the score of ADAS-Jcog is higher than those of HDS-R or MMSE. Then ADAS-Jcog is useful tool for early detection of cognitive decline in elderly peoples. 2. Preventive effects on cognitive decline in elderly peoples can be expected by supplementation of micronutrients : The cognitive decline defined by HDS-R or ADAS-Jcog was inhibited significantly in the male Tezon group compared with the male control group. However, the cognitive decline was not inhibited in the female Tezon group compared with the female control group.

研究分野：代謝学・内分泌学

キーワード：認知症 軽度認知障害 認知機能検査 微量栄養素 高齢者 HDS-R MMSE ADAS-Jcog

高齢者に不足しがちな微量栄養素の補充による認知機能低下予防効果の検討

Preventive effects of supplementation of micronutrients that tend to be deficient in elderly peoples on cognitive decline

1. 研究開始当初の背景

日本は、2007年に65歳以上の高齢者人口が全体の21%を超え、超高齢社会に突入した。高齢者の増加に伴い、認知症患者数も増加の一途をたどっている。

厚生労働省によると、65歳以上の高齢者の約4人に1人が認知症またはその予備軍と予想されている¹⁾。認知症の進展予防は、医療費や介護保険費を削減するための鍵を握っている²⁾。糖尿病をはじめとする生活習慣病は、認知症発症やその悪化の危険因子であり、これらの疾患に認知症が併存するケースはますます増加すると思われる³⁾。認知症の前駆段階である軽度認知障害(MCI:mild cognitive insufficiency)あるいはそれ以前の段階で感知し、かつ、認知障害が進行しないための支援方法の確立は重要課題である。

2. 研究の目的

今回の検討においては、まず、認知機能低下の早期発見を目的として、糖尿病患者が中心の内科外来通院中の患者を対象に3種類の認知機能検査法について評価する。

また、多くの研究や臨床所見をもとに、栄養不足から認知機能低下が起こることが提言されている一方で、私どもは日本における高齢者の栄養不足について報告した⁴⁾。さらに、特定の栄養素の過不足や遺伝子などの要因が、認知機能の低下に関連があることが世界で研究・報告されている。具体的なものとして、炭水化物によるエネルギー摂取比率が多い場合に認知機能低下がおこりやすいという報告⁵⁾、認知機能の低い高齢者はビタミンB群の摂取量が少ないという報告⁶⁾、ビタミンE群の摂取により認知機能低下が遅延したという報告⁷⁾、亜鉛の補給により認知機能低下が予防できたとする動物研究報告⁸⁾などがある。これらの背景のもとに、当研究室では2015年より、栄養摂取の観点から認知機能の低下予防について検討を行っている。そこで、高齢者に不足しがちな微量栄養素を摂取できる微量ミネラル補給飲料のテゾンに注目し、テゾンの定期的摂取が認知機能に与える影響についても検討する。

3. 研究の方法

1) 研究対象者

対象者として埼玉県にあるA病院へ通院している65歳以上の外来患者に協力者を募った。協力者には文書資料を用いて調査概要を説明し、同意書に署名を得られた者を被験者とした。対象患者は合計55名(男性32名、女性23名)。糖尿病49名(男性31名、女性18名)。糖尿病以外の疾患(高血圧、脂質異常症、甲状腺疾患等)6名(男性1名、女性5名)。これらの患者を対象として以下に示す3種類の認知機能検査を実施した。本研究において、人を対象とした研究は、その計画が城西大学生命科学研究倫理審査委員会および実施医療施設(A病院)の倫理審査委員会で承認されたものである。

2) 3種類の認知機能検査の比較検討

認知機能検査として、日本国内で認知症スクリーニングに用いられている 改定長谷川式簡易知能スケール(HDS-R)、および日本国内外で認知症スクリーニングに用いられている Mini-mental State Examination

(MMSE)、日本国外で認知症の重症度評価に用いられている Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale (ADAS-cog) の日本語版である Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive component- Japanese version (ADAS-Jcog) の 3 種類を用いた。HDS-R は質問項目 9 問、回答時間は 10 分程度であり、20 点以下で認知機能低下症の疑いと判断される。MMSE は質問項目 11 問、回答時間は 10 分程度であり、23 点以下で認知機能低下症疑いと判断される。ADAS-cog は、本来はアルツハイマー型認知症を対象としたコリン作動薬などの効果を評価する目的で、Mt. Sinai 医科大学の Mohs らのグループによって開発された。その後、この検査の日本語版である ADAS-Jcog が作成された⁹⁾。質問項目 11 問、回答時間は 30 分程度であり、9 点以下が正常、10 点以上で軽度認知機能低下症が疑われる目安になる¹⁰⁾。

HDS-R と MMSE は点数が低いほど認知機能が低下していると判断される一方、ADAS-Jcog では、点数が高いほど認知機能が低下していると判断される。それぞれの認知機能検査は A 病院の言語聴覚士または作業療法士によって実施された。年齢と認知機能検査値の相関はピアソンの積率相関分析により解析した。

3) 微量栄養素補充による認知機能低下予防効果についての検討

当研究に参加した 55 名を対象に微量栄養素補充による効果の検討を実施した。対象患者数は以前に報告した 42 名より 13 名増加した¹¹⁾。このうちランダムに選んだ 19 名にテゾンを約 1 年間摂取していただいた (テゾン群)。テゾンを摂取しない 36 名をコントロール群とした。テルモ社製のテゾンは 1 パック 125 mL に、6 種の微量ミネラル (鉄、亜鉛、銅、マンガン、セレン、クロム)、カルニチン、ビタミン B 群、葉酸、ナイアシン、パントテン酸を含有し、月、水、金曜の週 3 回、1 パックずつ摂取することで、日本人の食事摂取基準 2020 年版による必要量のおよそ 15% 程度の微量栄養素を摂取することが可能である。テゾン群では、3 種類の認知機能検査を摂取開始前と約 1 年間摂取後に実施し、点数の変化量を 1 年に換算した。コントロール群も同様に、約 1 年間の間隔をあけて 3 種類の認知機能検査を 2 回実施し、点数の変化量を 1 年に換算した。これらの結果は対応のある等分散を仮定した 2 標本による t 検定で検討した。

4. 研究成果

1) 認知機能低下早期発見に ADAS-Jcog は有用である

年齢と各認知機能検査の点数分布 (男女計) を図 1~3 に示した。55 名の結果は、平均年齢は 74.45 歳で HDS-R の平均点は 27.58 点、年齢とそれぞれの検査方法の相関における決定係数 (r^2) は、0.0179 だった (図 1)。MMSE の平均点は 27.31 点、 r^2 は、0.0543 だった (図 2)。ADAS-Jcog の平均点は 6.31 点、 r^2 は、0.1865 であり、ADAS-Jcog が最も相関が強いことが示された (図 3)。図には示さないが、男女別に同様の検討を実施した。男性 32 名の結果は、平均年齢 74.66 歳、HDS-R ; 26.84 点、MMSE ; 26.63 点、ADAS-Jcog ; 7.12 点であった。年齢とそれぞれの検査方法の相関における r^2 は、HDS-R ; 0.0261、MMSE ; 0.0115、ADAS-Jcog ; 0.2725 であった。女性 23 名の結果は、平均年齢 74.17 歳、HDS-R ; 28.61 点、MMSE ; 28.26 点、ADAS-Jcog ; 5.18 点であった。年齢とそれぞれの検査方法の相関における r^2 は、HDS-R ; 0.0016、MMSE ; 0.0004、ADAS-Jcog ; 0.0858 で、性別の検討において男女ともに ADAS-Jcog が最も相関が強かった。

以上より、よく用いられている HSD-R および MMSE と比較して、ADAS-Jcog は年齢との相関が高く、認知機能低下の早期発見に役立つ可能性が高いと考えられた。今回の結果では、HDS-R が 28 点以上で全く認知機能に問題なしと判断された患者は、33 名であり、この 33 名のうち ADAS-Jcog の最低点 (最も認知機能の良い点数) は、1.7 点、最高点 (最も認知機能が低い点数) は 12.3 点であり、10 点以上でやや認知機能が低下している可能性があるかと判断されたのは 3 名であった。MMSE においても 28 点以上の患者 29 名のうち ADAS-Jcog の最低点は、1.7 点、最高点は 10.3 点であり、1 名が 10 点以上で、やや認知機能が低下している可能性が

あると判断された。ADAS-Jcog は本来、アルツハイマー病の治療効果を評価するために開発された認知機能検査である。今回の私どもの検討で、ADAS-Jcog が、HDS-R や MMSE では感知できない段階、つまりこれら 2 種類の認知機能検査ではほぼ満点で、認知機能には問題ないと判断される段階でも、初期の認知機能低下の兆候をとらえることができる可能性が示唆された。

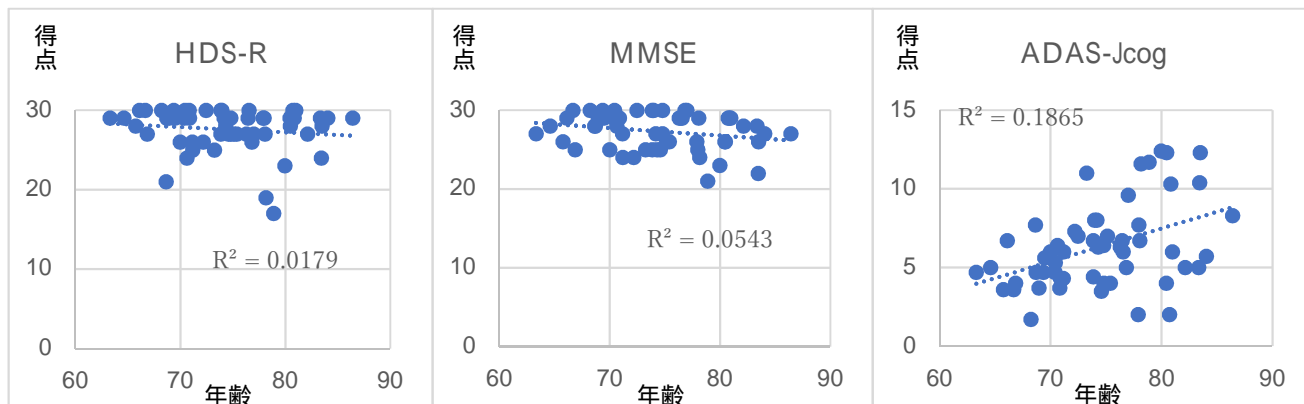


図1 年齢と HDS-R の点数との相関 図2 年齢と MMSE の点数との相関 図3 年齢と ADAS-Jcog の点数との相関

2) 微量栄養素補充による認知機能低下予防効果

男女ともコントロール群とテゾン群で年齢については有意差を認めなかった(表)。男性のテゾン群(11例)では、コントロール群(21例)と比較して、HDS-R および ADAS-Jcog の 2 種類の検査において有意に認知機能低下が抑えられた(表)。HDS-R では、コントロール群は 1 年あたり、 -0.885 ± 0.514 と点数を落としている、つまり認知機能が軽度低下しているが、テゾン群では、 1.636 ± 1.386 と点数が上昇し、認知機能が改善していることが示された。この傾向は ADAS-Jcog でも同様で、コントロール群は 1 年あたり、 0.569 ± 0.532 と点数が上昇している、つまり認知機能が軽度低下しているが、テゾン群では、 -1.479 ± 0.793 と点数が低下、つまり認知機能が改善していることが示された。MMSE においても、 $p=0.533$ であり、テゾン群で改善傾向を認めた。女性では、3 種類の認知機能検査すべてにおいてコントロール群(15例)とテゾン群(8例)での有意差は認められなかった(表)。

	男		女	
	コントロール群 (n=21)	テゾン群 (n=11)	コントロール群 (n=15)	テゾン群 (n=8)
年齢	73.79 ± 1.12	76.31 ± 1.99	73.21 ± 1.21	75.96 ± 2.26
得点変化 (HDS-R)	-0.885 ± 0.514	$1.636 \pm 1.386^*$	0.679 ± 0.373	-0.453 ± 0.695
得点変化 (MMSE)	0.302 ± 0.355	-0.243 ± 0.995	0.419 ± 0.363	0.455 ± 0.510
得点変化 (ADAS)	0.569 ± 0.532	$-1.479 \pm 0.793^*$	-0.579 ± 0.385	0.867 ± 0.700

表 各認知機能検査の 1 年あたりの点数変化 (平均 \pm S.E. * VS. コントロール群 : $p < 0.05$)

男性のテゾン群は、コントロール群と比較して、HDS-R および ADAS-Jcog による認知機能検査における低下が有意に抑制された。一方、女性では両群に有意差を認めなかった。日本では現在においても女性の多くは食事の支度を含む家事を担っているため、栄養バランスについての知識が男性よりも豊富であり、バランスのとれた食事摂取が可能であると考えられる。今回の検討では、男性の家族構成は不明だが、一人暮らしや妻のいない男性では栄養に関する知識が相対的に不足することで、栄養バランスに問題があるケースの頻度も高いと思われる。このため、男性において、テゾン群で有意に認知機能低下傾向が抑制されたと考えられた。

ある程度進行した認知症患者に対する治療における新たな取り組みとして河野和彦氏によるコウノメソッドなども知られるようになった¹²⁾。これからは、認知症と診断される前段階での対策も必要になると思われる。この対策の一つとして高齢者の栄養管理は重要な位置づけになると思われる。高齢の糖尿病患者で体重が40kg未満にもかかわらず、食事量を減らしてさらに体重を下げる努力をしている方に出会うこともしばしばある。長期間に渡る体重減少は認知症発症の独立した危険因子でもあることを考えると¹³⁾、誤った常識については、正しい方向に啓蒙していくと同時に、医療スタッフは糖尿病患者の血糖値管理だけでなく栄養管理の重要性についても認識する必要がある。

- 1) 厚生労働省 平成 27 年 認知症施策推進総合戦略(新オレンジプラン) ~ 認知症高齢者等にやさしい地域づくりに向けて ~
- 2) 内閣府 平成 30 年版高齢社会白書
- 3) 小原知之、清原裕、二宮利治、久山町研究から見た認知症の予防、老年期認知症研究会誌、21:80-83 (2017).
- 4) 加藤 勇太、江端 みどり、飛松 聡 et al., 高齢者福祉施設における「日本人の食事摂取基準」の活用方法に関する検討、日本臨床栄養学会雑誌, 35: 13-29 (2013).
- 5) Roberts RO., Roberts LA., Geda YE. Et al., Relative intake of macronutrients impacts risk of mild cognitive impairment or dementia, J. Alzheimers Dis., 32:329-339(2012).
- 6) Kado DM, Karlamangla AS, Huang MH, et al., Homocysteine versus the vitamins folate, B6, and B12 as predictors of cognitive function and decline in older high-functioning adults: MacArthur Studies of Successful Aging, Am. J. Med., 118:161-167(2005).
- 7) Morris MC, Evans DA, Tangney CC, et al., Relation of the tocopherol forms to incident Alzheimer disease and to cognitive change, Am. J. Clin. Nutr., 81:508-514(2005).
- 8) Corona C, Masciopinto F, Silvestri E, et al., Dietary zinc supplementation of 3xTg-AD mice increases BDNF levels and prevents cognitive deficits as well as mitochondrial dysfunction, Cell Death Dis., 1:e91(2010).
- 9) 本間 昭、福沢一吉、塚田良雄、et al., Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) 日本語版の作成、老年精神医学雑誌 3:647-655(1992).
- 10) 山下 光、博野信次、池尻義隆、et al., Alzheimer's disease Assessment Scale 日本語版 (ADAS-Jcog) の有用性の検討 老年精神医学雑誌 9:187-197(1998).
- 11) 高齢者に不足しがちな微量栄養素の補充による認知機能低下予防効果の検討 ~ 亜鉛と認知症の関連 ~、北隆館、アグリバイオ 4:1208-1213(2020).
- 12) 河野和彦、コウノメソッドでみる 認知症診療 < 第 2 版 >、日本医事新報社刊、2017.
- 13) Kitamura K, Watanabe Y, Nakamura K, et al., Weight loss from 20 years of age is associated with cognitive impairment in middle-aged and elderly individuals, PLoS One. 12(10),(2017).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 0件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 加園恵三、糸井郁美、本松茂、高村亜矢乃、柴祥子、大竹一男、加藤雄太	4. 巻 22
2. 論文標題 高齢者に不足しがちな微量栄養素の補充による認知機能低下予防効果の検討	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 地域ケアリング	6. 最初と最後の頁 67-71
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 加園恵三、柴祥子、大竹一男、加藤雄太	4. 巻 52
2. 論文標題 高齢者に不足しがちな微量栄養素の補充による認知機能低下予防効果の検討 ～亜鉛と認知症の関連～	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 細胞	6. 最初と最後の頁 130-134
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 糸井 郁美、加藤 勇太、斎藤 雅文、高村 亜矢乃、大竹 一男、本松 茂、加園 恵三
2. 発表標題 3種類の認知機能検査を用いた糖尿病患者中心の内科外来診療における認知機能低下早期発見の試み
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 糸井郁美、加藤勇太、斎藤雅文、高村亜矢乃、本松茂、加園恵三
2. 発表標題 3種類の認知機能検査を用いた糖尿病患者中心の内科外来診療における認知機能低下早期発見の試み
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	加藤 勇太 (Katoh Yuta) (20792170)	城西大学・薬学部・助教 (32403)	
研究分担者	竹之内 康広 (Takenouchi Yasuhiro) (30582233)	川崎医科大学・医学部・助教 (35303)	
研究分担者	大竹 一男 (Ohtake Kazuo) (50337482)	城西大学・薬学部・准教授 (32403)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------