

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 22 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K20710

研究課題名(和文) 認知症予防のための食事指導と口腔管理の相乗効果に関する研究

研究課題名(英文) Studies on the synergetic effect of dietary counseling and oral health care for dementia prevention

研究代表者

須磨 紫乃 (SUMA, Shino)

九州大学・歯学研究院・助教

研究者番号：70759365

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、軽度認知障害(MCI)の者において食事や口腔の状態が全身状態に与える影響を検証することである。そこで国立長寿医療研究センターもの忘れ外来に来院したMCIの者を対象に、食事や口腔の状態と全身状態(認知機能や栄養状態、体組成など)との関連を他の認知症高齢者の特性と比較しながら検討した。その結果、横断的な解析では食欲の低下に関連する要因はアルツハイマー型認知症(AD)とMCIでは異なり、MCIでは食事時の注意が維持できないこととうつ状態が食欲と関連することが分かった。また、縦断的な解析によりMCIの者において食欲の低下は認知機能の低下を加速させる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to verify the effect of meal and oral health on the systemic conditions in persons with MCI. Therefore, we examined the association between meal, oral health and the systemic conditions, such as cognitive function, nutritional status, body composition, etc., in the persons with MCI who visited the Center for Comprehensive Care and Research on Memory Disorders (Medical Center for Dementia) at the National Center for Geriatrics and Gerontology, comparing with elderly persons with other dementia. As a result, we found that the factors related to appetite loss were different between AD and MCI, and depression and difficulty in maintaining attention while eating were significantly associated with poor appetite in MCI persons in cross-sectional analysis. Additionally, it was suggested that appetite loss might accelerate the decline of cognitive function in MCI persons in longitudinal analysis.

研究分野：老年歯科医学

キーワード：認知症 軽度認知障害 食欲 食行動関連障害 栄養状態

1. 研究開始当初の背景

(1) 認知症高齢者では食欲低下が認められることが報告されている。高齢者の食欲不振による食事摂取量の低下は、低栄養、脱水、全身状態・免疫機能の低下やさらなる認知機能の低下を引き起こし、自立した生活を損なう大きな要因の一つとなる。したがって、認知症高齢者において食欲低下を予防することは非常に重要であるが、認知症高齢者における食欲低下の要因や予防方法を検討した研究は少ないのが現状である。アルツハイマー型認知症 (AD) の発症には体重の減少がリスクになるとの報告もあり、特に軽度認知障害 (MCI) の高齢者において食欲の低下を予防することができれば、AD への移行率を抑制できる可能性も考えられる。

(2) 近年、口腔の健康 (歯の喪失、歯周病の状態、咀嚼機能など) と認知機能との関連が調べられるようになった。口腔の健康は食生活にも大きく影響するため、認知機能の低下に対する口腔の健康と食生活の相互作用を検討することは有用である。

(3) 日本における認知症患者数は 2013 年で 462 万人と報告されており、高齢化の著しい日本においてその数はさらに急増すると予想されている。また、認知症患者を抱える家族や医療介護関係者の負担、社会経済的影響は非常に大きな問題となっている。そのような状況において、食生活や口腔状態の改善といった生活習慣の改善をベースとした介入により、認知症の発症や進行が予防できることが明らかになれば、極めて実現可能で普及が期待できる認知症対策を提案することができると思われる。

2. 研究の目的

(1) 国立長寿医療研究センターもの忘れ外来を受診した者を対象に食生活や口腔の健康の実態を把握する。特に認知症は原因疾患により異なる症状を持つため、原因疾患別の特徴を把握することも重要である。

(2) 食生活や口腔状態が食欲の維持・向上を介して全身状態 (認知機能や栄養状態、体組成など) に与える影響を検討する。

(3) さらに食事指導と口腔管理の介入調査をすることにより、これらの指導・管理が MCI の者の認知機能や栄養状態、運動機能などの低下を抑制する可能性についても検証する。

以上の3点を明らかにすることにより、認知症高齢者の状態に応じた食欲低下対策に資する根拠を得ることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 国立長寿医療研究センターもの忘れ外来を受診した者を対象に、食行動に関する調査

を行った。この調査では、食行動関連障害、食欲 (Council on Nutrition Appetite Questionnaire: CNAQ)、便秘 (Constipation assessment scale: CAS) などを聴取した。さらにカルテ、Comprehensive Geriatric Assessment、血液検査のデータより、病名、性別・年齢・教育歴・既往歴などの基本情報、Mini-Mental State Examination (MMSE)、Geriatric Depression Scale (GDS)、Vitality Index、Barthel Index、Instrumental Activities of Daily Living (IADL) などの機能的・心理的評価、握力・転倒などの運動機能、Mini Nutritional Assessment-Short Form (MNA-SF)、Body Mass Index (BMI)、Skeletal Muscle Index (SMI)、血清アルブミン値などの栄養状態、抗認知症薬・向精神薬の服薬状況などを把握した。得られた情報より、原因疾患による食行動関連障害の比較や原因疾患別に食欲低下に与える要因の検討を行った。

(2) 当初は MCI の者における栄養状態や口腔状態の改善が認知機能の低下に及ぼす影響を検討するために食事指導と栄養指導の介入調査を計画していたが、先行研究や前述の解析において口腔状態と全身状態では関連が認められなかったことや患者負担などの倫理的配慮により、本研究期間中に対象者に介入を行うことは出来なかった。そのため、研究期間内に当センターを2回以上来院した者を対象にベースライン時の食生活や口腔の健康がその後の全身状態に与える影響を検討した。

なお、本研究は国立長寿医療研究センター倫理・利益相反委員会 (No. 1024) 及び、九州大学医系地区部局臨床研究倫理審査委員会 (28-347) の承認を経て実施した。

4. 研究成果

(1) AD 患者と MCI 患者の食欲に影響を与える要因の検討

対象はデータ欠損のある者を除外した AD 853 名と MCI 385 名、合計 1,238 名 (男性; 425 名、女性; 813 名、平均年齢; 77.9 ± 8.0 歳)。統計解析では、患者の食欲低下の有無を CNAQ にて 2 群に分類し、AD、MCI においてそれぞれ差を検討した。さらに性・年齢を調整した差の検定で $p < 0.1$ であった変数を共変量に用い、多変量ロジスティック回帰分析にて食欲低下に影響する要因を検討した。共変量には基本情報、機能評価、体組成、血液データ、服薬状態の各変数を用いた。

AD、MCI とも食欲低下群はうつ傾向及び食事の中断の有無と有意な関連が見られた。また AD ではこれらに加え Vitality Index、併存疾患数、抗認知症薬の服用の有無、向精神薬の服用の有無が有意に関連していた (表 1)。また、MCI の者のうち AD に移行しやすいと報告されている amnesic MCI の者を同定し

AD			
	OR	95%信頼区間	P値
年齢	0.990	0.966 - 1.014	0.416
性別 (女)	1.350	0.976 - 1.868	0.070
BMI	0.937	0.898 - 0.979	0.003
教育歴	0.953	0.894 - 1.016	0.140
MMSE	0.975	0.939 - 1.013	0.190
Vitality Index	0.861	0.768 - 0.964	0.010
GDS	1.097	1.044 - 1.153	<0.001
CAS	1.066	0.997 - 1.141	0.063
併存疾患数	1.275	1.114 - 1.460	<0.001
抗認知症薬服用	0.551	0.408 - 0.743	<0.001
向精神薬服用	1.467	1.032 - 2.085	0.032
食事の中断あり	1.616	1.092 - 2.391	0.016
MCI			
	OR	95%信頼区間	P値
年齢	1.007	0.975 - 1.041	0.669
性別 (女)	1.646	1.050 - 2.580	0.031
BMI	0.970	0.911 - 1.033	0.345
GDS	1.094	1.015 - 1.178	0.018
CAS	1.093	0.985 - 1.214	0.095
向精神薬服用	1.509	.948 - 2.403	0.083
食事の中断あり	3.051	1.407 - 6.613	0.005

表1 AD、MCI別の食欲低下に関連する要因

(297名) 同様の検討を行った。その結果、amnesic MCI の者においても MCI 全員を対象とした結果同様、食事中の注意が維持できないこととつづ状態が食欲と関連する傾向が見られた。

このことより、AD と MCI において食欲低下に関連する因子が異なる可能性が示唆された。今後はそれら要因を考慮し、認知症の状態に応じた食欲低下に対する適切な支援の方法を検討していく必要がある。

(2) AD患者とレビー小体型認知症 (DLB) 患者の食行動を中心とした特性の比較検討

対象はデータ欠損のある者を除外した AD 1,612名と DLB 170名、合計 1,782 (男性 539名、女性 1243名、平均年齢 79.7 ± 6.9歳)。統計解析では、AD、DLB 別に(1)と同様の項目を連続変数は t 検定または Mann-Whitney の U 検定、カテゴリー変数は²乗検定により比較検討した。

図1 AD、DLB別の食行動関連障害を持つ者の割合の比較

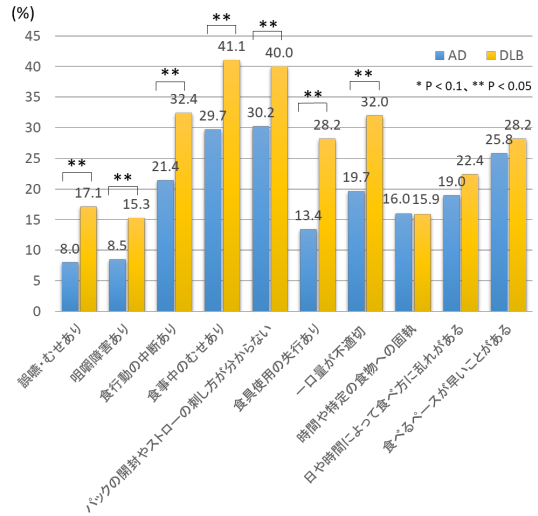
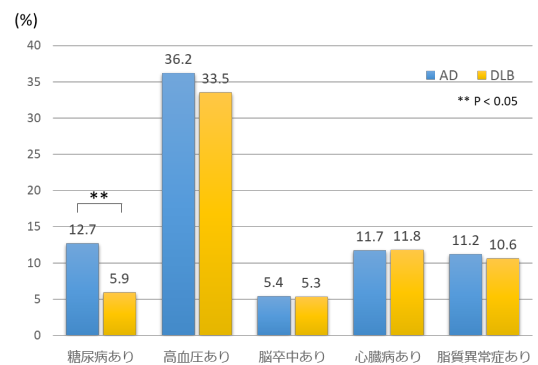


図2 AD、DLB別の既往歴を持つ者の割合の比較



AD と DLB において性 (AD の女性 1,125 人 [69.8%], MCI の女性 118 人 [69.4%], p=0.919)・年齢・認知機能 (MMSE) に差は認められなかったが、食事・栄養・機能的・心理的評価、運動機能、既往歴、血液データの様々な項目で差が認められた (表2, 図1, 2)。特に、DLB ではより多くの項目で悪化が認められ、これらが DLB 患者における栄養不良に起因していると考えられる。今後は認知

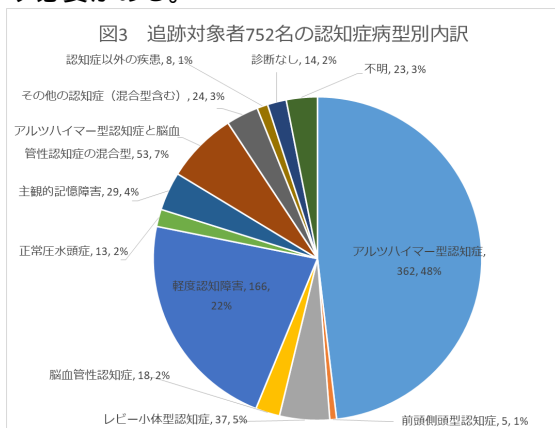
	AD		DLB		P値
	平均値±SD	中央値 (25%, 75%)	平均値±SD	中央値 (25%, 75%)	
年齢	79.8±6.9	81.0 (76.0, 85.0)	79.0±6.8	80.0 (76.0, 84.0)	0.176
基本的ADL	90.8±15.8	100.0 (90.0, 100.0)	83.0±51.6	90.0 (75.0, 100.0)	<0.001
手段的ADL	0.55±0.29	0.63 (0.40, 0.88)	0.48±0.30	0.63 (0.48, 0.88)	0.004
MMSE	17.7±5.3	19.0 (16.0, 22.0)	18.4±5.5	20.0 (16.0, 23.0)	0.156
GDS	3.72±3.06	0.00 (0.00, 0.00)	5.09±3.43	0.00 (0.00, 1.00)	<0.001
Vitality Index	8.36±1.53	9.00 (8.00, 10.00)	8.05±1.82	9.00 (8.00, 9.25)	0.073
BMI (kg/m ²)	22.0±3.5	21.8 (19.5, 24.7)	21.5±3.9	21.1 (19.7, 22.7)	0.113
SMI (kg/m ²)	6.36±1.13	6.31 (5.61, 6.99)	6.32±1.09	5.95 (5.38, 6.68)	0.731
MNA-SF	10.38±2.32	11.00 (9.00, 12.00)	9.56±2.57	10.00 (8.00, 11.00)	<0.001
CNAQ	28.8±3.0	29.0 (27.0, 31.0)	27.95±3.07	28.0 (26.8, 29.0)	0.004
握力 (kg)	18.7±7.7	18.0 (13.7, 22.6)	17.4±7.6	16.8 (12.0, 23.2)	0.120
転倒スコア (点数)	5.9±3.8	4.00 (2.00, 7.00)	8.17±3.76	7.00 (4.00, 9.00)	<0.001
転倒スコア (項目数)	9.4±4.0	8.00 (5.00, 11.00)	11.65±4.02	10.50 (7.75, 13.25)	<0.001
服用薬剤数	2.80±2.19	2.00 (1.00, 4.00)	3.23±2.44	3.00 (2.00, 4.00)	0.017
赤血球数 (*10 ⁴ /μL)	421.3±54.1	432.0 (399.0, 458.0)	410.8±58.5	412.0 (369.0, 446.0)	0.005
TCHO (mg/dL)	209.0±39.7	213.0 (185.0, 238.0)	198.8±42.3	201.0 (175.0, 231.0)	0.020
LDL-C (mg/dL)	123.7±36.0	122.0 (101.0, 145.0)	116.4±37.2	112.0 (93.0, 129.0)	0.022
中性脂肪 (mg/dL)	132.4±88.5	122.0 (101.0, 145.0)	119.3±73.5	105.0 (70.0, 162.0)	0.051

表2 ADとDLBにおける各項目の比較 (血液データは差がみられた項目のみ)

症の原因疾患による食行動の特徴の違いを考慮し、適切な支援を考えていく必要がある。また、レビー小体型認知症以外の認知症の食行動に関する特性を把握するため、今後は他の病型の認知症高齢者の対象者を増やす必要があると考えられる。

(3) 認知症高齢者の食欲状態が認知機能の変化に及ぼす影響の検討

2回以上来院した者 752名の病型別内訳は、図3の通りである。その内ベースライン時にAD 362名、及びMCI 166名と診断された者を対象に食欲の変化をMann-WhitneyのU検定を用いて検討したところ、有意ではなかったがMCIの方が一年あたりの食欲の低下量が大きかった(一年あたりのCNAQの点数の変化の平均AD;0.16点、MCI;-0.34点、 $p=0.096$)。また、AD、MCI別にベースライン時の食欲の状態をCNAQにて2群に分け、その後の認知機能の変化を同様に検討したところ、ADでは有意な関連は見られなかったが(一年あたりのMMSEの点数の変化の平均食欲維持群;0.18、食欲低下群;-0.14、 $p=0.199$)MCIでは食欲維持群は食欲低下群よりも一年あたりの認知機能の低下量が有意に減少していた(一年あたりのMMSEの点数の変化の平均食欲維持群:0.75、食欲低下群:-0.16、 $p=0.030$)。このことよりMCIにおいて食欲の低下を予防することはADへの移行率を抑えるために有効である可能性が示唆された。今後は他の交絡因子を考慮した検討を行うために、さらに追跡期間を延長し対象者を増やす必要がある。



<引用文献>

Di Iulio F, Palmer K, Blundo C, Casini AR, Gianni W, Caltagirone C, Spalletta G. Occurrence of neuropsychiatric symptoms and psychiatric disorders in mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment subtypes. *Int Psychogeriatr*. 2010;22:629-40.

Easterling CS, Robbins E. Dementia and dysphagia. *Geriatr Nurs*. 2008;29:275-85.

Adam Wysokiński, Tomasz Sobów, Iwona Kłoszewska, Tomasz Kostka. Mechanisms

of the anorexia of aging—a review. *2015*;37:9821.

Johnson DK, Wilkins CH, Morris JC. Accelerated weight loss may precede diagnosis in Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2006;63:1312-7.

Yamamoto T, Kondo K, Hirai H, Nakade M, Aida J, Hirata Y. Association between self-reported dental health status and onset of dementia: a 4-year prospective cohort study of older Japanese adults from the Aichi Gerontological Evaluation Study (AGES) Project. *Psychosom Med*. 2012;74:241-8.

Abe K, Yamashita R, Kondo K, Takayama K, Yokota O, Sato Y, Kawai M, Ishizu H, Nakashima T, Hayashi H, Nakata K, Asaba H, Kadota K, Tanaka K, Morisada Y, Oshima E, Terada S. Long-Term Survival of Patients Receiving Artificial Nutrition in Japanese Psychiatric Hospitals. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2016;6:477-485.

Eda Hiro A, Hirano H, Yamada R, Chiba Y, Watanabe Y, Tonogi M, Yamane GY. Factors affecting independence in eating among elderly with Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int*. 2012;12:481-90.

枝広 あや子, 平野 浩彦, 山田 律子, 千葉 由美, 渡邊 裕, アルツハイマー病と血管性認知症高齢者の食行動の比較に関する調査報告:第一報 食行動変化について, *日本老年医学会雑誌*, 50 巻, 2013, 651-60

Ikeda M, Brown J, Holland AJ, Fukuhara R, Hodges JR. Changes in appetite, food preference, and eating habits in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73:371-6.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計1件)

Suma S., Watanabe Y., Hirano H., Kimura A., Eda Hiro A., Awata S., Yamashita Y., Matsushita K., Arai H., Sakurai T.. Factors affecting the appetites of persons with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Geriatr Gerontol Int*. 査読有 (in press) 2018 DOI: 10.1111/ggi.13455.

[学会発表](計3件)

須磨紫乃, 渡邊裕, 平野裕彦, 枝広あや子, 白部麻樹, 本川佳子, 木村藍, 松下健二, 荒井秀典, 櫻井孝, アルツハイマー型認知症(AD)とレビー小体型認知症(DLB)

の食行動特性の比較検討，第 30 回日本老年学会総会，2017/06/14，名古屋
須磨紫乃，渡邊裕，松下健二，森下志穂，小原由紀，白部麻樹，本川佳子，枝広あや子，平野浩彦，アルツハイマー型認知症（AD）と軽度認知機能障害（MCI）の特性の比較検討，日本老年歯科医学会第 27 回総会・学術大会，2016/06/18，徳島
Shino S., Yutaka W., Hidenori A., Kenji M., Takashi S., Hirohiko H., Ayako E., Yuki O., Differential factors affect the appetite in AD and MCI patients, The 12th International Conference of Asian Academy of Preventive Dentistry, 2016/05/27, Tokyo

研究者番号：

(4)研究協力者 ()

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.ncgg.go.jp/research/departme nt/odr/index.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

須磨紫乃 (SUMA, Shino)
九州大学・大学院歯学研究院・助教
研究者番号：7 0 7 5 9 3 6 5

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

()