

認知症を取りまく話題 この10年とこれから

認知症予防へのアプローチ

朝田 隆

はじめに

アルツハイマー病（AD）に対する根本治療法の開発が活発である。免疫療法やセクレターゼ阻害薬など治療が進行中だが、今後の道のりはまだ遠いという印象もある。そのような現状ではADを含めた認知症への予防という視点は重要性を持つ。

アルツハイマー病の危険因子

予防の基本は危険因子の特定にある。そこで図にADの危険因子をまとめた。

1) 予防介入不可能な危険因子

遺伝的な要因が中心で、例えばアポリポ蛋白E遺伝子の4アレルを持てば、持たない場合に比べて危険性は3倍以上になる。

2) 医療レベルの危険因子

意識を失うほどの頭部外傷は以前から注目されてきた¹。とくにアポリポ蛋白E4遺伝子のキヤリアーでは危険性が高まる²。メカニズムとして、神経系の代謝や回路への影響やアミロイド産生の促進などが注目されてきた。

多くの報告が、教育歴が長いとADの危険性

アルツハイマー病の危険因子と防御因子



が低下することを示している。メカニズムとしては、「ニューロンの数が同じでもシナプスが
多いほうが、神経の伝達機能は高い。学習はこのシナプスの密度を増し、知的予備能力を高める。」という説明³⁾が代表的である。

心臓血管性疾患や脳血管性疾患は、今日では脳血管性認知症のみならずADの危険因子としても注目されている⁴⁾。いずれも大脳の血流と代謝を低下させることで慢性的な脳病理過程を進行させてAD発症を促すと考えられる。大脳に多発性の小梗塞巣があると知的機能は低下しがちで、その進行が速い場合はAD発病に至る危険性が高い⁵⁾。

血圧については、ハワイの日系人研究など大きな縦断調査が、高血圧がADの危険因子だと報告している。近年、粥状動脈硬化症の危険性を高めるとして注目されるものに血漿ホモシステインがある。それが高値だとADも発症しやすいことが有名なFramingham studyにおける

8年間の追跡調査から示唆されている。⁷⁾

一方、ADを生活習慣病あるいはメタボリックシンドロームととらえる視点がある。例えば認知症の危険因子の検討で世界的に名高いRotterdam studyは、糖尿病患者ではAD発症の危険性が有意に高値（相対危険度1・9）だと示している。しかもインスリン療法を受けている患者では、相対危険度4・3と危険度は倍増した。⁸⁾

糖尿病のADへの影響については血管障害のみならず、脳内インスリン抵抗性（正常な血糖値を保つのに必要なインスリン量が増加した状態）によって¹⁰⁾¹¹⁾Aの脳内沈着が促進されるといふ知見がある。

AD防御の可能性を持つライフスタイル

既述のように生活習慣病とADとの関係が近年注目されている。ライフスタイルにおける努力が求められるのが生活習慣病だが、ADにつ

いても同様とする考え方がある。以下では、食事と運動に注目して予防法を紹介する。

1) 食事

抗酸化物質にはビタミンE、ビタミンC、カロチンがある。これらの作用メカニズムとして、フリーラジカルの抑制、酸化産物を結合させることによる連鎖反応の阻害が想定されている。AD脳では酸化による傷害所見が見られ、実験的には抗酸化物質の摂取がAD予防につながる可能性も示唆されている。実際、血中のビタミンEとCが低値であったとRotterdam studyで確認されている。¹²⁾

Chicagoの調査では、ApoE4遺伝子を持たない者において、食物からのビタミンE摂取量の多さはAD発症率の低さと関係していた。しかしビタミンEをサプリメントから摂っている場合は、この防御効果は認められなかった。¹³⁾最近では、サプリメント服用は、フリーラジカル系

の一連の反応を徹底的に抑制することになり、却って有害ではないかという意見もある。

不飽和脂肪酸の中でも魚油に含まれる、¹³系の長鎖不飽和脂肪酸は、血栓予防、炎症症作用、降圧作用、インスリン感受性への作用を有している。魚の摂取については、欧米の複数の研究がAD予防効果を持つと報告してきた。^{14,15}

1日当たり日本酒換算で1合以下のアルコールを飲用するとADなど認知症の危険性が減ると、多くの大規模縦断研究が認める傾向にある。アルコールの効果については、HDL増加作用、血中フィブリノーゲンの減少作用などが注目されている。

2) 運動

多くの縦断研究が、運動にはAD防御効果があると報告してきた。とくに有酸素運動が健康高齢者の認知機能改善効果を持つとして注目されている。端緒となったのは、60から75歳の1

24名の健康成人対象に有酸素運動としてのウォーキングを課した研究である。そこでは加齢に伴って低下しやすい前頭葉や前頭前野が関与する遂行機能が高まったが、無酸素運動にはこのような効果は認められなかった。¹⁶

最近新たな介入研究が報告された。これは軽度認知障害のある高齢者170名を無作為に2分し、介入群には24週間にわたって自宅で行う中強度の運動(主にウォーキング)を1週間に最低150分課した。その結果18カ月後の評価において、ADAS-Cogというテストバッテリーの得点が、対照群に比べて0.69点優れていたというものである。¹⁷このような運動の効果メカニズムとして、脳血流の増加作用、神経成長因子への刺激、脂質、ホルモン、インスリンを介する作用などが想定されている。

文献

(筑波大学臨床医学系 教授 精神医学)

1) Ann. Neurol., 33, 494-501(1993)

ㄴ Neurology, 45, 555~557(1996)
 ㄷ Neurology, 43, 13~20(1993)
 ㄹ Lancet, 340, 151~154(1997)
 ㄹ JAMA, 27, 813~817(1997)
 ㄹ Neurobiol. Aging, 21, 49~55(2000)
 ㄹ New Engl. J. Med., 346, 476~483(2002)
 ㄹ Neurology, 53, 1937~1942(1999)
 ㄹ Diabetes, 51, 1256~1262(2002)

ㄹ Arch. Neurol., 62 : 1~6(2005)
 ㄹ Neurobiol. Aging, 27, 190~198(2006)
 ㄹ JAMA, 277, 822~824(2002)
 ㄹ JAMA, 287, 3230~3237(2002)
 ㄹ Ann. Neurol., 42, 776~782(1997)
 ㄹ Ann. Neurol., 60, 194~200(2003)
 ㄹ Nature, 400, 418~419(1999)
 ㄹ JAMA, 300, 1027~1037(2008)