

# アルツハイマー病の発症は 生活習慣で修飾される

—若年時からの脳強化と

脳保護の重要性—

岩 本 俊 彦



はじめに

「人生」という尺度からみると食事や運動、学習など日頃の生活習慣が心身に与える影響には計り知れないものが多い。一般に、若年期からの不適切な生活習慣がそのまま中年期の生活習慣病となり、やがては老年期に臓器障害をきたすと考えられ、その影響は不適切さの程度とともに暴露された時間に比例して増幅される。このよい例が動脈硬化であるが、アルツハイマー病では暴露のタイミングによっても影響される。すなわち、アルツハイマー病は、加齢が最大の危険因子とされる一方、人生の様々なタイミングで生活習慣（病）などの環境要因、遺伝素因がその発症に影響していることが近年の研究で次々と明らかにされてきたのである。

## 高血圧とアルツハイマー病

高血圧がアルツハイマー病や血管性認知症のリスクとなる疫学調査成績は多く、<sup>1)2)3)</sup>ちなみにア

ルツハイマー病発症の相対リスクは2前後といわれる。その代表が長期追跡調査を行った北欧の Göteborg 研究<sup>1)</sup>や Kuopio 研究<sup>2)</sup>(表の1)、4)で、結論から言えば、中・高年期の高血圧が老年期のアルツハイマー病発症に関連していたというものであった。また、前者の研究では画像も評価されており、白質病変の見られた者では中・高年期に血圧が高かったことも示された。一方、Zur 研究<sup>4)</sup>(表の2)では小梗塞巣の多発がアルツハイマー病例の認知機能を有意に低下させることが明らかにされ、総合すると高血圧の存在が脳血管障害や白質病変を介して晩期の認知症発症を助長したものと見える。

すなわち、高血圧の持続は脳動脈(とくに穿通枝)の血管リモデリング(硝子様あるいは線維性硝子様壁肥厚)をきたし、ラクナ梗塞や白質の低灌流・虚血の原因となるばかりか、酸化ストレス、凝固・血小板活性化なども加わって脳微小循環系の内皮細胞障害(血液脳関門の障

害)を惹起する<sup>5)</sup>。その結果、Göteborg 研究<sup>1)</sup>のような白質病変が進展し、画像上、Leukoaraiosis(白質粗鬆化)と呼ばれる変化を呈するようになる。実際に、このような変化は加齢とともに増強されて認知症をはじめとする老年症候群を招来し、その終末像がびまん性白質病変を特徴とするビンスワンガー病ということになる<sup>6)</sup>。したがって、高齢で発症するアルツハイマー病の予防には若年期の高血圧管理が要となる。

### 糖尿病とアルツハイマー病

2型糖尿病もまたアルツハイマー病や血管性認知症のリスクとなり<sup>3)</sup>、その相対リスクは前者で概ね2〜4とされる。その機序は、糖尿病が動脈硬化の独立したリスクであるため、脳血管障害や白質病変などを介して認知症の発症を助長したとも考えられる。しかし、Rotterdam 研究<sup>8)</sup>(表の3)においてインスリン治療群でアルツハイマー病の相対リスクが高かった点では高

## 認知症と生活習慣病に関する代表的な研究成績

報告者	研究内容・成績
1) Skoog (1996)	Göteborg study、382名(70歳)を対象として75歳時、79歳時、85歳時にBP、認知機能および画像を評価、その結果、認知症になった群(ADもVDも)は70歳時にBPが有意に高い。また、白質病変の見られた群も70歳、75歳時にBPが高かった。
2) Snowdon (1997)	Nun study、修道尼を対象にして生前の認知機能をMMSEで評価、死後の剖検脳(n=102)でADと診断された群の中でもラクナ梗塞があると認知機能が有意に低下していた。
3) Ott (1999)	Rotterdam study、6,370名(692名のDM)を対象として2.1年間追跡調査、認知症が126名(ADは89名)発症し、DMはAD、VDのリスク(とくにインスリン治療)となる。 (認知症の相対リスクは1.9、ADは1.3、VDは2.0、インスリン治療は4.3)
4) Kivipelto (2001)	Kuopio study、1,449名(50歳)、21年の間に48名がAD(75歳)を発症、中年期の血管性リスクを評価(SBP>160、Tch>250)したところ中年期の血管性リスクが老年期のAD発症に関与していた。高脂血症のAD発症リスクはオッズ比で2.8。
5) Solomon (2007)	Kuopio studyの続報でTchの変動とAD、MCI発症との関連を検討、中年期のTchがその後、減少した者でむしろ発症が増加した。(MCI発症のオッズ比3.2)
6) Bennet (2006)	Religious Orders study、生前の認知機能検査で全く異常を認めなかった134名(83~85歳)の神経病理学的所見を検討、NIA/Reagan基準でADの可能性が高いとされた者(StageⅢ以上)が37.3%に見られた。

AD：アルツハイマー病、VD：血管性認知症、MMSE：ミニメンタルテスト、SBP：収縮期血圧、Tch：総コレステロール、MCI：軽度認知障害

血糖に伴う脳内蛋白の糖化変性や低血糖による脳障害に加え、2型糖尿病では高インスリン血症がシナプス間隙でアミロイドβ蛋白の分解酵素を競合的に阻害すること<sup>9)</sup>、神経細胞内のアミロイドβ蛋白をシナプス間隙に放出するよう刺激すること<sup>9)</sup>、tau蛋白の異常リン酸化を促進すること<sup>10)</sup>から、直接、インスリンがアミロイドカスケードに関与する可能性が示唆されている。この点で、増加する2型糖尿病やメタボリック症候群には生活習慣の早急かつ嚴重な管理が求められる。

### 脂質異常症とアルツハイマー病

中年期の高コレステロール血症はアルツハイマー病の発症リスクとなり<sup>2)</sup>、その相対リスクは概ね3である。一般に、血中コレステロールが脳に直接移行するものではないが、高コレステロール血症とアポリポ蛋白Eε4アレル（アルツハイマー病のリスク<sup>11)</sup>）との関係に加えて、細胞

膜に存在するコレステロールがシナプスの可塑性や修復に関与するばかりか、脂質ラフト（コレステロールの密集する細胞膜部分）の増加がアミロイドβ蛋白の重合促進の温床となることも注目されている<sup>12)</sup>。しかし、Krupio 研究<sup>2)</sup>（表の4、5）では中年期の高コレステロール血症が老年期のアルツハイマー病発症のリスクとなる一方、高コレステロール濃度のその後の低下が認知機能の増悪に関連していたという。同様の成績は Gotteborg 研究の続報でもみられ、このコレステロール作用の二面性については未だ解明されていないが、濃度測定時期とアルツハイマープロセス（老人斑、神経原線維変化の進展度）とのタイミングで説明が試みられている。

### 喫煙習慣、偏食、活動不足と

#### アルツハイマー病

喫煙習慣<sup>3)</sup>、偏食<sup>15)</sup>（野菜不足）、活動不足<sup>11)</sup>（歩行などの運動、余暇活動）もまたアルツハイマ

1病の発症リスクとなることが疫学調査で示され、禁煙、緑色葉野菜の摂取、活動的生活がその予防として勧められている。また、教育歴も将来のアルツハイマー病発症に関連していたという Kuopio 研究成績<sup>2,11)</sup>から、若年期からの学習習慣も活動的の生活と同様に脳強化に期待される。これに関連して思い出されるのが Bennettらの聖職者研究(表の6)で、生前に認知機能の低下が見られなかった高齢者の中にすでにアルツハイマー病の病理診断基準に一致する一群が存在していたというもので、残存する神経回路網の機能(予備能)が病変に伴う機能低下を凌駕(代償)した結果とも考えられる。

## おわりに

わが国では多くの者が百寿を享受できる時代に入った。この点で人生は実に長い。しかし、健康長寿を獲得するためには、少なくとも若年期の生活習慣(偏食、低教育歴)、中・高年期

の生活習慣病(高血圧、糖尿病、脂質異常症)、老年期の糖尿病、活動不足など、アルツハイマー病のリスクをその年代にに応じて摘み取っていかねばならない。その実現にはこれらのリスクから脳を保護するのが第一歩であり、同時に、学習習慣、活動的な生活など脳の強化を図るよう国民に向けて強く発信していく必要がある。

(東京医科大学 老年病科 主任教授)

## 文献

- 1) Skoog, I., et al.: 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*, 347, 1141~1145(1996)
- 2) Kivipelto, M., et al.: Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ*, 322, 1447~1451(2001)
- 3) Whitmer, R.A., et al.: Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology*, 64, 277~281(2005)
- 4) Snowdon, D.A., et al.: Brain infarction and clinical expression of Alzheimer disease: the Nun study. *JAMA*, 277, 813~817(1997)

- 5) 岩本俊彦ら：血管における生命現象の分子生物学：第4部リモテリントク：脳血管、血管と内皮、9、4 57～464 (1999)
- 6) 岩本俊彦：脳血管性痴呆の臨床、日老医誌、38、4 44～446 (2001)
- 7) 岩本俊彦：虚血性白質病変と老年症候群、日老医誌、43、604～607 (2006)
- 8) Ott, A., et al.: Diabetes mellitus and the risk of dementia: the Rotterdam study. *Neurology*, 53, 1937～1942(1999)
- 9) Biessels, G. J., et al.: Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol.*, 5, 64～74(2006)
- 10) Park, C. R.: Cognitive effects of insulin in the central nerve system. *Neurosci. Biobehav.*, 25, 311～323(2001)
- 11) Lindsay, J., et al.: Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian study of health and aging. *Am. J. Epidemiol.*, 156, 445～453(2002)
- 12) Reid, P. C., et al.: Alzheimer's disease: cholesterol, membrane rafts, isoprenoids and statins. *J. Cell Mol. Med.*, 11, 383～392(2007)
- 13) Solomon, A., et al.: Serum cholesterol changes after midlife and late-life cognition: twenty-one-year follow-up study. *Neurology*, 86, 751～756(2007)
- 14) Tyas, S. L., et al.: Mid-life smoking and late-life dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol. Aging*, 24, 589～596(2003)
- 15) Morris, M.C., et al.: Associations of vegetable and fruit consumption with age-related cognitive change. *Neurology*, 67, 1370～1376(2006)
- 16) Laurin, D., et al.: Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch. Neurol.*, 58, 498～504(2001)
- 17) Bennett, D. A., et al.: Neuropathology of older persons without cognitive impairment from two community-based studies. *Neurology*, 66, 1837～1844(2006)