

《総説》

## 認知症の要因と予防

下方 浩史\*

### 要旨

認知症は年齢が高くなるほど有病率は高くなり、高齢化が進むほど患者数は増加する。65歳以上の人口の14.4パーセントが認知症と推定され、患者数は400万人を超えていると思われる。今後も患者数は増加し2030年には600万人以上となると推定される。認知症の発症には遺伝的な要因、高血圧症、糖尿病、脂質異常症などによる動脈硬化、炎症や感染が関連する。認知症は生活習慣病のひとつと言われており、ライフスタイルが発症と関連している。特に食事は毎日の生活の中で繰り返され、影響が大きい。認知症の予防にはビタミンE、ビタミンC、カロテノイドのような抗酸化ビタミンが有用であり、また葉酸やビタミンDの認知症予防作用も明らかにされてきている。多価不飽和脂肪酸、特にn-3系のドコサヘキサエン酸(DHA)、エイコサペンタエン酸(EPA)は認知症の予防に有用であり、またアラキドン酸についても有用性の研究が進んでいる。食事のパターンとしては野菜や魚類をバランス良く摂ることが重要である。適度な飲酒、特にワインが認知症の予防に有用であり、喫煙は多くの研究で認知症の危険因子となることが報告されている。認知症は現在、根本的な治療法がなく、予防が重要である。認知症の発症要因の研究から、特に食事を中心とした生活習慣の改善での予防法の普及が望まれる。

索引用語：認知症 有病率 発症率 予防 危険因子

### はじめに

わが国では人口の高齢化に伴い、認知症の患者数は増加の一途をたどっている。認知症にはまだ根本的な治療はなく、また近い将来に認知症を回復させるような画期的な治療法が開発できる可能性も低い。認知症の病状は長期にわたって慢性に進行して重症に至ることが多い。進行すると徘徊や暴力などの問題行動もみられ、末期には寝たきりとなる。誤嚥性肺炎や褥創などの合併症も生じて、膨大な医療費、介護費用が必要となり、経済的、社会的な負担がきわめて多い<sup>1-4)</sup>。認知症の出現頻度は高齢になるほど高くなるので、わが国の社会の

高齢化にともなって今後急速に患者数が増大し、介護や医療への費用負担が急騰することが予想される<sup>5)</sup>。このため、認知症罹患の実態を把握し、認知症の予防を目指すことはわが国にとっての緊急の課題となっている<sup>6)</sup>。

老化、老年病に関する基礎データの収集のために「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)」を平成9年度より行ってきた<sup>7)</sup>。対象は地域住民から年齢・性別に層化し無作為抽出された40歳以上の男女である。施設内に設けられた専用の検査センターで、一日7名、週4日、年間を通して詳細な老化に関連する検査を行った。平成12年4月に2,267名の基礎集団が完成し、以後は

\* 名古屋学芸大学大学院栄養科学研究科

2年ごとに検査を繰り返し行っており、平成24年7月に第7次調査を終了し、平成25年から追跡調査を実施している。調査の内容は、詳細な臨床検査、生活調査、栄養調査、運動機能調査、心理検査など広汎で精度の高いものとなっている。認知機能に関連した検査としては、認知機能障害スクリーニング検査として認知機能検査（MMSE）、知能検査としてウェクスラー成人知能検査（WAIS-R-SF）を実施し、また記憶検査としてWAIS数唱（順唱、逆唱）、ウェクスラー記憶検査（WMS-R）の論理記憶検査I及びIIを実施している。本稿では認知機能の発症率や要因に関連する文献をNILS-LSAの成果を一部交えながら、紹介する。

### 認知症の有病率と発症率

認知症の有病率や罹患率に関する疫学統計が、今後の医療費予測や高齢者の介護・福祉のあり方、医療政策に関して、重要な意味を持つと思われる。しかし認知症の疫学調査は十分には行われてこなかった。それは認知症という疾患の持つ特殊性により、調査に多くの困難を伴うためである<sup>4)</sup>。

認知症の有病率は比較的低く、正確な統計データを得るためには多数の対象者を必要とする。65歳以上の高齢者は日本全体では現在

約3,000万人を超えており、推定有病率の1パーセントの違いが患者数推計では30万人以上の差となる。例えば、有病率15パーセントを14～16パーセントの信頼区間で得るためには4,898名の対象者が必要である。また、アルツハイマー病、血管性認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭葉脳変性などの病型別有病率についての検討を加えるためには、さらに多くの対象者が必要となる。

認知症の診断を行うためには専門的知識が必要であり、場合によってはMRIやPETなどの検査や剖検が診断のためには必要となる。認知症患者やその家族は調査に対して消極的なことが多い。認知症は高齢者に多いため、身体機能の低下を認める者が少なくなく、訪問による検査などが必要で、実際の調査が思うようにいかないことも多い。また、認知症の有病率を調べる場合、調査地域の高齢者の年代分布によって有病率が異なる可能性がある。地域在住者を調査しても、問題行動のある認知症患者は施設に入所しているために、有病率が低く出てしまうことも考えられる。

認知症の有病率については1970年代から全国のさまざまな地域において疫学調査が行われてきたが、調査は県や市町村の地域ごとに行われており、最近まで全国規模での調査は行わ

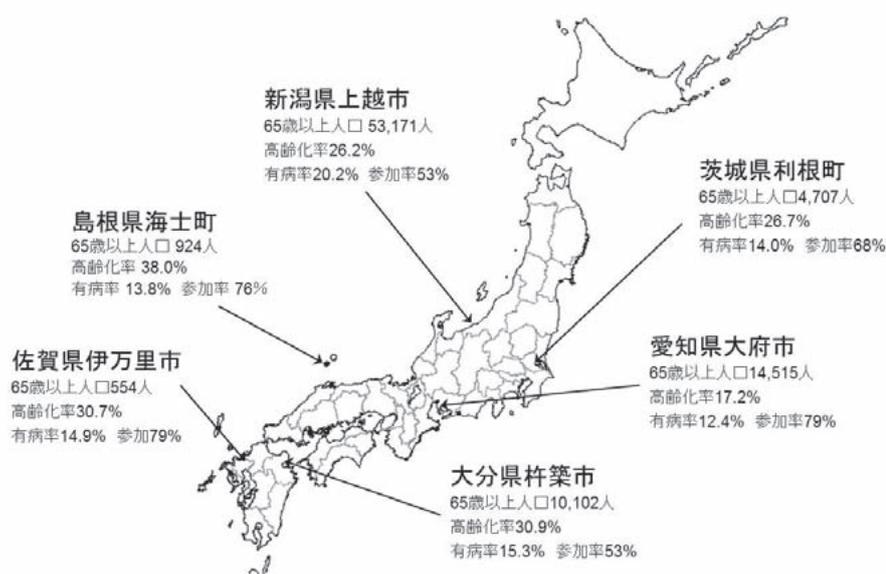


図1. 認知症有病率全国調査結果（2008年度日本全国の人口構成に基づく）

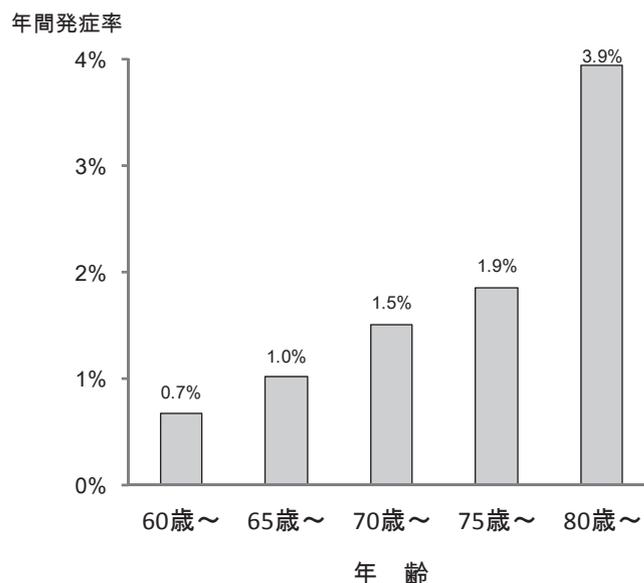


図 2. 認知症の年間発症率

(「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA)」の 8 年間の縦断的観察から)

れていなかった。日本初の全国調査は、厚生労働省認知症対策総合事業「認知症の実態把握に向けた総合的研究」として実施された<sup>6)</sup>。まず 2009 年から 2010 年にかけて全国 7 ヶ所で 65 歳以上の住民を対象として行われた (図 1)。訪問調査員による 1 次調査と専門医による 2 次調査を基本として、さらに頭部 MRI による脳萎縮や血管性病変の評価なども行い、精度の高い診断を目指した。全国での調査結果から 2008 年の日本の人口を基準にして推定された有病率は 12.4～20.2 パーセント (平均 14.4 パーセント) であった。2008 年度の 65 歳以上の全国人口 2,822 万人から、認知症患者数は 406 万人と推定された。しかし、施設入所者などを加えればこれよりも患者数はさらに多い可能性がある。

一般に、疾病の発症率を推定するためには、同一対象集団について複数年にわたっての繰り返し調査が必要であり、有病率の推定よりも難しく、わが国の疫学調査の結果では認知症の発症率の推定はほとんど行われていない。われわれは、無作為抽出された地域住民を長期にわたって追跡した「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA)」<sup>7)</sup> のデータを用いて 8 年間の縦断的な検討から認知症の発症率の推定を行った (図 2)。その結果では、60 歳以上の地域住民の 1.5% が

毎年認知症となっていた。年齢が高くなるほど発症率は上昇し、80 歳以上では毎年 3.9% が認知症となっていたという結果であった。

次に、人口の高齢化に伴う認知症患者数の将来推計を行ってみた。性別・年齢別の認知症有病率は今回の全国調査の結果を用い、人口推計は国立社会保障・人口問題研究所の平成 24 年度 1 月推計を用いた。2010 年度の 65 歳以上の認知症推定患者数は全体として 415 万人で、有病率は約 14.1 パーセントであると推定される。今後、高齢者人口、特に後期高齢者の人口が急増し、患者数は 2020 年度に 535 万人、2030 年度には 643 万人と、これからの 20 年間にアルツハイマー病の患者数は 1.5 倍に大きく増加すると予測される。

認知症は長期に渡って慢性に進行していくことが多い。このことが社会に大きな負担となる要因のひとつである。わが国の在宅認知症患者の 5 年後生命予後調査では、66%～86% の生存率が報告されており<sup>3)</sup>、認知症の発症から死亡までの全経過は現在のところ 7 年から 10 年程度だと思われる。米国での認知症患者の大規模な追跡調査では、発症からの生存年数は 10.5 年、診断からの生存年数は 5.7 年であった<sup>8)</sup>。他の研究でも認知症患者の診断後の生存年数は 5 年から 9 年であった<sup>9-12)</sup>。米国の国立老化研

究所 (NIA) からの報告では、生存期間は年齢によっても大きく異なり、75歳までに診断されたアルツハイマー病患者の生存年数は診断後7年から10年であったが、85歳以降に診断された場合は3年未満の生存期間であった<sup>13)</sup>。しかし今後、介護技術、医療の進歩により死亡までの期間は長くなっていくと思われる。

## 認知症の要因

認知症は、単一の遺伝子変異によって引き起こされる一部の家族性早発性アルツハイマー病を除いて、数多くのリスクが集積した結果として発症する多因子の疾患である。ライフスタイルや環境要因の影響も大きく、生活習慣病のひとつとも考えられる。認知症のリスクについて遺伝子、環境要因、ライフスタイル、疾病などについて、特に栄養や食事に関連する危険因子を中心にみていく。

### 1) 遺伝的要因

1991年、アミロイド前駆体蛋白 (APP) の変異が早発型の家族性アルツハイマー病の原因であることが明らかにされた。現在までにAPPの20以上の変異が家族性アルツハイマー病を引き起こすことが報告されている<sup>14)</sup>。さらに1995年、常染色体優生遺伝によって発症する早発型の家族性アルツハイマー病の原因遺伝子としてプレセリン1 (PS1) が同定された<sup>15)</sup>。さらにPS1との相同性からプレセリン2 (PS2) の変異が、APPと同様に家族性アルツハイマー病を引き起こすことが明らかにされた。現在、家族性アルツハイマー病の原因としてPS1、PS2にも数多くの変異が見つかっている。これらの遺伝子の変異による家族性アルツハイマー病は、単一の原因遺伝子変異による疾患であって、生活習慣などの影響は小さく、一定の年齢に達すれば発症する。これらの遺伝子異常の発見で、アルツハイマー病の発症機序に関する研究が大きく前進した。

一方、1993年に Strittmatter らが家族性遅発性アルツハイマー病患者でアポリポ蛋白 E4 の遺伝子多型の頻度が3倍以上に増加していることを報告した<sup>16)</sup>。アポリポ蛋白 E4 の多型を持っていながら高齢になってもアルツハ

イマー病を発症しない人たちが数多く存在すること、またアルツハイマー病患者全体の約1/3はE4多型を持たないことから、アポリポ蛋白 E4 はアルツハイマー病の危険因子ではあってもAPP、PS1、PS2のようなアルツハイマー病の原因遺伝子ではない。アルツハイマー病や認知症の感受性遺伝子に関する研究は数多くあり、データベースとして一般に公開され、アルツハイマー病感受性遺伝子多型についてはインターネット上で継続的にアップデートされている (<http://www.alzgene.org>)<sup>17)</sup>。しかし報告されている遺伝子多型のアルツハイマー病発症のオッズ比は1.11~1.38であり、アポリポ蛋白 E4 に比べれば小さな値となっている。

### 2) 動脈硬化

動脈硬化の進行により大脳への血流が減少し、大脳神経細胞の代謝が障害を受け慢性的な変性が進行すると考えられる。しかしながら、動脈硬化のリスクと認知症との関連は必ずしも確立しているわけではない。中年期の高血圧症、高コレステロール血症、とくにこの両者の組合せは高齢になってからのアルツハイマー病や認知症の危険因子であるとされている<sup>18)</sup>。ヨーロッパで行われたカルシウム拮抗剤による約3,000人の二重盲検無作為比較試験 (Syst-Eur) での降圧は、特に高齢者の収縮期高血圧症での認知症予防に有用であることが明らかにされている<sup>19)</sup>。またハワイ在住の日系男性における30年間の長期にわたる大規模調査でも、降圧剤治療による認知症の予防効果が証明されている<sup>20)</sup>。しかし低血圧や血圧を低下させることが認知症発症のリスクとなるという報告もある。スウェーデンのKungsholmen プロジェクトからの報告では、拡張期血圧65mmHg以下であると認知症の相対危険が1.5と高くなっていた<sup>21)</sup>。また、収縮期血圧が160mmHg以下の高齢者に、収縮期血圧を15mmHg以上低下させると、認知症の発症リスクは3.1倍となるとの報告もある<sup>22)</sup>。

脂質異常症と認知症の関連に関しても必ずしも結論は一定していない。高コレステロール血症が認知症の要因となるとする報告<sup>18)</sup>、脂

質異常症の治療が認知症の予防となるとする報告もあるが<sup>23)</sup>、例えば Framingham スタディからの報告では総コレステロールとアルツハイマー病とは無関係とされている<sup>24)</sup>。中年期の高コレステロール血症は高齢期のアルツハイマー病発症のリスクになるが、血清脂質は加齢とともに変化し、高齢期の高コレステロール血症は必ずしもアルツハイマー病には結びつかない可能性がある。

糖尿病とアルツハイマー病、認知症との関連に関する研究は数多い。高血糖は血管病変を促進させ、血管性認知症やアルツハイマー病の原因となるとされ<sup>25)</sup>、またインスリン代謝の異常が脳に障害を引き起こすという報告もある。

C 反応性蛋白 (CRP)、インターロイキン (IL) -1  $\alpha$ 、IL-1  $\beta$ 、IL6、腫瘍壊死因子 (TNF- $\alpha$ )、 $\alpha_2$ -マクログロブリン、 $\alpha_1$ -アンチキモトリプシンなど炎症マーカーが高値であることは動脈硬化の要因である可能性があることが知られているが、同時にアルツハイマー病の要因にもなると報告されている<sup>26)</sup>。さらに、これら炎症マーカーに関連する遺伝子多型もアルツハイマー病の危険因子である。慢性的な炎症としては、歯周病、慢性副鼻腔炎、慢性中耳炎などの長期にわたって持続する感染症が考えられる。サイトメガロウイルスなど中

枢神経系に親和性のあるウイルスの満船持続感染の関与も疑われている。さらにピロリ菌 (*Helicobacter pylori*) 感染がアルツハイマー病を引き起こす可能性についても指摘されている<sup>27)</sup>。

### 3) ライフスタイル

食事として食物は生涯にわたって毎日摂取され、体内に吸収され、さまざまな栄養素として体を構成し、身体機能を維持する働きを持つ。このため食事の健康への影響は極めて大きい。また食習慣による健康への影響の個人差は、長期になるほど、すなわち高齢になるほど大きくなる。飲酒や喫煙などの嗜好の違いも同様に、日々の蓄積が長期にわたって継続し、身体にさまざまな影響を及ぼすものと考えられる。

#### (1) ビタミン類

多くの動物実験で、アルツハイマー病の発症には炎症反応や酸化ストレスがかかわっていることが報告されている。脳は代謝活動が極めて活発な組織であり、大量のフリーラジカルが生成される。フリーラジカルによる酸化ストレスが脳に障害を与える。一方、生体にはこうした酸化ストレスから組織を防御するシステムが備わっている。また体内に吸収される栄養素の一部も抗酸化作用を有し、酸化ストレスから生体を守る。その代表がビタミンE、

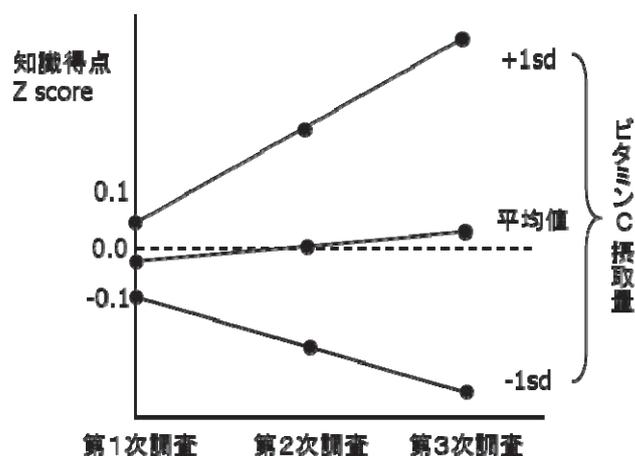


図3. ビタミンC摂取量とWAIS-R「知識」得点との関連についての潜在曲線モデルによる縦断的解析。性別、年齢、教育年数、収縮期血圧、血清総コレステロール、HbA1cで調整済み。ビタミンE、 $\beta$ カロテンでも同様の結果が得られ、またWAIS-Rの「類似」、「絵画完成」、「符号」の各下位項目の点数とも同様の結果が得られている。

C、カロテノイドのような抗酸化ビタミンであり、中でもビタミンEは強い抗酸化作用を持つとともに、抗炎症作用も有する。

動物実験では抗酸化物質、特にビタミンEが酸化ストレスや炎症から脳を守ることは多くの報告で示されている。しかし、実際に人で認知症を予防できるかどうかについては結論は得られていない。抗酸化ビタミン類の食事からの摂取については、例えばビタミンC、E摂取はアルツハイマー病の発症を予防するという報告<sup>28,29)</sup>がある一方で、中年期にβカロテン、フラボノイド、ビタミンE、Cを食事から多く取っていても、高齢期の認知症を予防できないとする報告もある<sup>30)</sup>。NILS-LSAでの第1次調査から第3次調査のデータを用いての解析では、図3に示すようにビタミンCの摂取はWAIS-Rの知識得点の維持向上に役立っており、同様の結果はビタミンE、βカロテンでも得られている。

ホモシステインは酸化される過程でフリーラジカルを生成し、動脈硬化を引き起こすことが知られている。またホモシステインはアルツハイマー病の危険因子のひとつとされている。葉酸が欠乏すると、ホモシステインからメチオニンへの代謝が低下し、血中のホモシステイン濃度が高くなる。このため葉酸欠乏が認知機能低下や認知症の要因となる可能性がある。実際に赤血球中の葉酸濃度を指標にして判定した葉酸欠乏症が認知症のリスクになることが報告されている<sup>31)</sup>。また葉酸摂取量が多いとアルツハイマー病のリスクが下がるとの報告もある<sup>32)</sup>。

ビタミンDは骨形成に係わるビタミンであるが、動脈硬化や高齢者の脆弱、転倒などにも関連しているといわれる。認知症についても関連の検討が行われており、血中の25-OHビタミンDの濃度が認知症の罹患に関係しており、ビタミンDの欠乏は認知症のリスクを2.3倍、アルツハイマー病のリスクを2.5倍、脳卒中のリスクを2.0倍上昇させるとの報告がある<sup>33)</sup>。

ビタミンを食事ではなくサプリメントとして摂取することには問題がある可能性がある。

大規模な無作為介入試験では、サプリメントの投与がかえって疾患罹患や死亡のリスクを増加させてしまう報告がいくつも出されている。最も有名な疫学研究はフィンランドでの無作為割付二重盲検介入研究である<sup>34)</sup>。約3万人の喫煙男性に、ビタミンE単独、βカロテン単独、ビタミンE、βカロテン併用、プラセボを投与して5年から8年追跡した。ビタミンE摂取群では非摂取群に比べて肺がんの発生率に違いはなかったが、βカロテン摂取群で肺がんの発生率が18パーセント増加していた。総死亡はβカロテン摂取群で非摂取群に比べて8パーセント高くなっていた。

サプリメントによる疾病予防のための68件の無作為化介入研究からの合計23万人のデータを用いたメタアナリシスでは、ビタミンAのサプリメントの服用で死亡率が16パーセント、βカロテンでは7パーセント、ビタミンEでは4パーセント増加していた<sup>35)</sup>。ビタミンC、セレンについては有意な変化はなかったが、抗酸化サプリメントの服用全体では死亡率は5パーセント増加していた。

このようなサプリメントの服用による死亡リスクの上昇の要因は不明であるが、食物からの摂取ではなく、特に精製された抗酸化ビタミンやミネラルをサプリメントとして大量に摂ることは避けるべきかもしれない。

## (2) 多価不飽和脂肪酸

多価不飽和脂肪酸は不飽和結合を2つ以上有する脂肪酸で、n-6系とn-3系がある。n-6系の多価不飽和脂肪酸にはリノール酸、γ-リノレン酸、アラキドン酸、n3系の多価不飽和脂肪酸にはα-リノレン酸、エイコサペンタエン酸(EPA)、ドコサヘキサエン酸(DHA)などがある。DHA、EPAは特にいわしやサバ、マグロなどの魚油に多く含まれ、食事から摂取されるが、一部は体内でα-リノレン酸から合成される。DHAは主として脳細胞膜を形成するリン脂質の成分として体内に存在する。脳や神経組織の発育、維持に欠かせない脂質成分であり、DHAの低下は乳幼児の神経系の発育を招くとともに、老化に伴う認知機能低下の要因になるという。また、EPAは抗血小板作用、

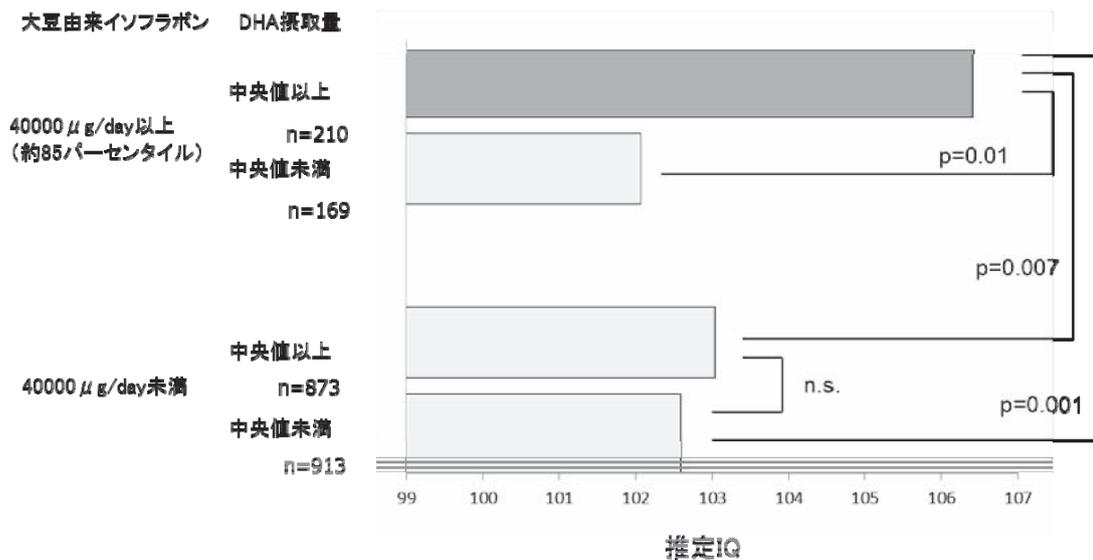


図4. 知能に対する大豆由来イソフラボンとDHA摂取量の交互作用。  
年齢、性別で調整済み。

動脈の伸展性保持作用、血清脂質低下作用を持つと言われ、薬剤として脂質異常症や動脈硬化症の予防、治療にも用いられる。

n-3多価不飽和脂肪酸はアルツハイマー病患者の血清や脳組織で低下していることが報告されており、認知症との関連が示唆されている。65歳以上の高齢者を対象としたChicago Health and Aging Projectでは、7年間の追跡で魚の摂取でアルツハイマー病のリスクは60パーセント低下し、n-3多価不飽和脂肪酸の摂取量、DHAの摂取量についての解析で同様の結果が得られている<sup>36)</sup>。5,000人以上を対象とした追跡調査を行っているRotterdam Studyからも同様に魚の摂取が認知症のリスクを60パーセント、アルツハイマー病のリスクを70パーセント下げるとの報告が出されている<sup>37)</sup>。しかしDHA、EPAによる無作為化比較試験(RCT)では、認知症への効果はなかった<sup>38)</sup>、あるいは効果は軽度認知機能障害(MCI)に限定されていたことが報告されている<sup>39)</sup>。NILS-LSAでは、DHAと大豆に含まれるイソフラボンとの認知機能への交互作用についての検討を行っている。DHAと大豆イソフラボンの両者をともに多く摂取する者ではWAIS-Rによる推定IQが有意に高いという結果が得られている(図4)。

アラキドン酸は肉や卵類、魚などの動物性食

品に多く含まれるn-6多価不飽和脂肪酸で、細胞膜を構成する主要な成分である。脳、肝臓、皮膚などの組織に広く含まれる。老齢ラットの実験ではアラキドン酸の投与は、学習、記憶機能、空間認知機能向上させるとの報告がある。またヒトでは乳児で精神運動発達、視機能の向上に関連するとの報告もあり、欧米では乳児用の調製乳にDHAとともにアラキドン酸も添加されている。アルツハイマー病および軽度認知機能障害(MCI)の患者へのDHAおよびアラキドン酸の投与で、MCIの患者において、認知機能の有意な改善が認められたとの報告がある<sup>40)</sup>。

### (3) 食品と認知症

野菜や果物には食物繊維、カリウムやビタミンC、A、B<sub>6</sub>、葉酸が豊富で、一方ナトリウムや脂質、コレステロールがほとんど含まれておらず、心筋梗塞や脳梗塞などの動脈硬化性疾患の予防に効果があることは広く知られている。Chicago Health and Aging Projectでは野菜の摂取が認知症のリスクを6年間で約40パーセント下げていたが、果実摂取の認知症罹患への影響はなかったことが報告されている<sup>41)</sup>。

魚の摂取はn-3多価不飽和脂肪酸を多く摂取することになり、多くの研究で認知症のリスクは低下することが認められている。一方、肉の摂取は、総脂肪摂取量の増加、飽和脂肪酸の

摂取につながり、認知症のリスクを増加させる。Rotterdam studyでの2.1年の追跡で総脂肪摂取が多いと認知症のリスクが2.4倍に、飽和脂肪酸の摂取が多くなることが認知症のリスクが1.9倍に高くなることが示されている<sup>37)</sup>。

豆腐には抗酸化作用を有する大豆イソフラボンが含まれている。イソフラボンはその構造がエストロゲンに似ており、体内で女性ホルモン様の作用を有する。このため骨粗鬆症、乳がん、前立腺がん、動脈硬化などの予防効果や、更年期障害、月経開始前の下腹痛、腰痛、乳房痛などを軽減する効果があるとされている。イソフラボンの摂取により、血圧低下や血液中のLDLコレステロールの低下やHDLコレステロールの合成が促進することが動物実験や臨床試験により明らかにされている。これらの作用のため、豆腐の摂取は認知症の予防に有効と考えられている。実際に閉経女性にイソフラボンを摂取させたいくつかの二重盲検試験で、イソフラボンが認知機能の維持に役立っていること示されている<sup>42-44)</sup>。

しかし、ハワイの日系男性3,000人以上を30年近くにわたって追跡した縦断研究であるHonolulu Heart Programからの報告では、中年期に豆腐を多く食べていた男性で、認知機能障害や脳萎縮となるリスクが1.6倍以上に高くなっていった<sup>45)</sup>。インドネシアからも同様の報告が出されている<sup>46)</sup>。エストロゲンとおそらく植物性エストロゲンは、細胞の中の成長を促進する作用を有するが、老年期の脳ではむしろ脳の老化を促進する可能性がある。Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS)での7,479名もの二重盲検によるエストロゲン投与介入研究では、65歳以上の高齢女性で、エストロゲンが認知症及びMCIのリスクを倍増させることが報告されている<sup>47)</sup>。

#### (4) 食事パターン

今まで述べてきたように、認知症と栄養素に関して、様々な報告がある。しかし食物には同時に多くの栄養素が含まれており、特定の栄養素のみを食事として摂取することは難しく、また栄養素の間には相互作用もある。このため、認知症を予防するような食事のパターンを模索

する研究がされている。心臓病や動脈硬化症を予防するような食事のパターンは、血管性認知症の予防はもちろんアルツハイマー病の予防に有効であるとの報告がある。地中海風の食事は穀類（パン、パスタ類）、野菜、果物、オリーブ油、魚、ワインを主体として、肉類摂取は比較的少ないのが特徴であり、脂質異常症や糖尿病、冠動脈疾患、高血圧の予防になると報告されているが、これらとは独立してアルツハイマー病のリスクを低減する効果があるという。地中海風の食事に含まれる食品の持つ抗酸化、抗炎症性作用が効果の要因であると推定されている<sup>48)</sup>。食事のパターンとの関連では、サラダドレッシング、種子類、魚、トマト、鶏肉、アブラナ科の野菜、果実、緑黄色野菜が多く、高脂肪の乳製品、赤身の肉、内臓肉、バターが少ない食事は、アルツハイマー病のリスクを38パーセント下げるという報告がある<sup>49)</sup>。

#### (5) 飲酒

飲酒と認知症との関連はU字を呈する。少量の飲酒は認知症を予防する可能性があるが、大量飲酒はリスクを高める<sup>50)</sup>。アルコールのうち特にワインの有用性についての検討がなされている<sup>51)</sup>。一日250mlから500mlのワインの飲用はアルツハイマー病、認知症の発症を抑えるという。ワインの持つ抗酸化作用によるものと推定されるが、ワイン自体の作用ではなく、ワインを飲用するような生活様式が認知症の発症を押さえている可能性もある。

#### (6) 喫煙

ニコチンにはアルツハイマー病の予防効果があり、喫煙本数が多いほどアルツハイマー病になりにくいとされていた<sup>52)</sup>。これは初期の研究が、コホート研究ではなく横断的研究や患者対照研究で行われていたためである。喫煙する認知症患者は早く死亡してしまうために、患者対照研究や横断的な観察では、認知症患者での喫煙者の割合が見かけ上少なくなってしまう。現在では、喫煙はアルツハイマー病、認知症のリスクを上げることが明らかになっている<sup>53)</sup>。NILS-LSAでも喫煙と認知機能との検討を行っている。図5は喫煙とWAIS-Rで推定した言語性知能との関連を検討した結果である。第1

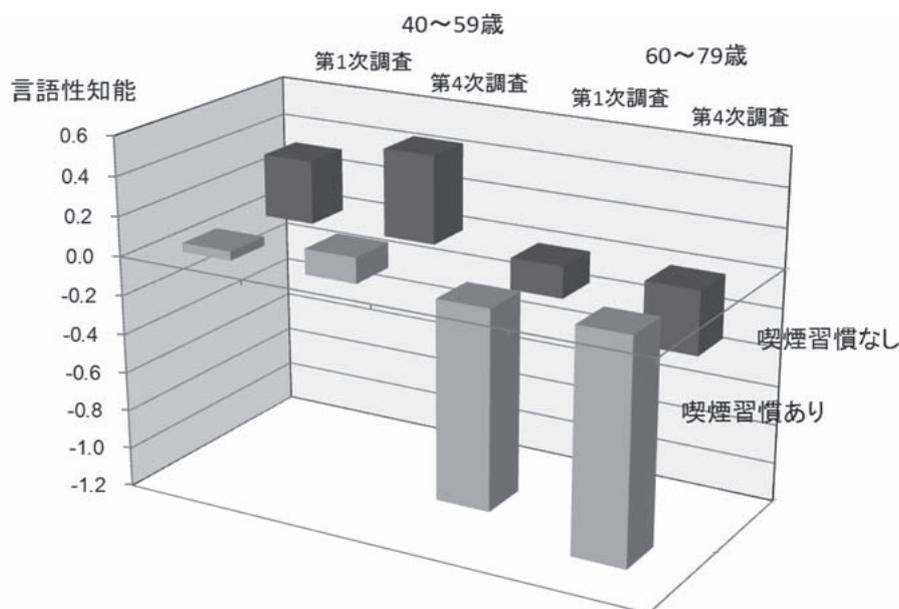


図5. 男性における喫煙と言語性知能との関連についての6年間の縦断的検討。教育年数で調整済み。WAIS-R 知能検査の下位検査の結果から「知識」と「類似」のZスコア (Mean=0, SD=1) を算出し、その合計を語性知能の指標とした。

次調査から第4次調査への6年間に中年群では得点に変化が認められなかったが、高年群では有意な得点の低下を示した。さらに喫煙習慣による差は中年群では認められなかったのに対して、高年群では有意差が確認され、喫煙習慣がある高年男性の言語性知能得点が低いことが示された。高年群で特に喫煙の影響を受けていた言語性知能は加齢の影響を受けにくいとされる知能であることから、その言語性知能の保持に喫煙がネガティブな影響を与えるという結果は生活習慣の重要性を示唆している。

#### (7) 運動

運動によって認知症やアルツハイマー病のリスクを下げることは多くの論文で報告されている<sup>47)</sup>。運動が糖尿病、脂質異常症、高血圧症を予防し、その結果、動脈硬化の進行を遅らせて認知症の発症リスクを下げると考えられるが、運動自体が脳神経のネットワーク機能を強化し、認知症の発症を防ぐという直接的な効果も推測されている。

#### (8) 社会的要因

この他、教育歴が高いほど認知症のリスクが低いこと、社会参加、ソーシャルネットワーク、余暇活動、知的活動などの生活活動が脳血流を増加させ、認知機能の維持に役立っている可能

性が指摘されている<sup>48)</sup>。職業は小児期や青年期の知能によって影響を受けるが、生涯にわたる職業がアルツハイマー病の発症に関連するわけではない。ただし、職業による有害物質への曝露がアルツハイマー病や認知症のリスクになる可能性はある。

#### 認知症予防とその重要性

認知症の素因としての遺伝子多型の研究も進み始めている。しかし危険因子間の相互作用、特に遺伝子と生活習慣との相互作用についてはほとんど研究が進んでいない。例えば食塩の摂取により血圧が高くなる遺伝子多型は、塩分感受性遺伝子多型として知られている。特定の遺伝子多型を持つ人は塩分を多く摂ると高血圧症になりやすく、それが認知症のリスクとなる。このような遺伝子多型とライフスタイル、環境因子との相互作用は数多い。認知症に関連する遺伝子多型は直接に認知症を引き起こすわけではなく、むしろライフスタイルや環境因子の影響を修飾することで認知症の発症に関与するものと考えられる。特定の遺伝子多型の認知症発症寄与率は集団全体の生活習慣などによって異なると考えられ、このために集団が異なれば結果も異なることになり、遺伝子多型の影響につ

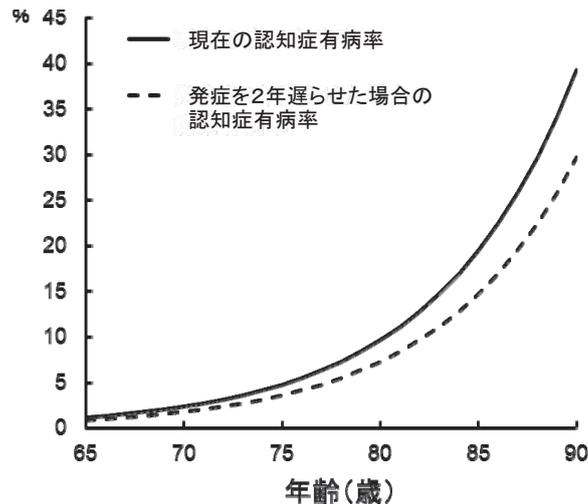


図6. 年齢別にみた認知症の有病率と認知症の発症を2年遅らせた場合の有病率。  
 期待患者減少数は33万人、医療費削減効果は2,000億円、介護費用削減効果は7,700億円と推定される。

いて一定の結果が得られにくい。こうした、危険因子相互の作用について明らかにして行くには、大規模な一般住民で追跡を行い、生活習慣や認知機能の変化を継続的に観察する縦断的研究が必要である<sup>54)</sup>。

医薬品の開発などで認知症の発症を完全に予防できなくても、仮に2年間だけでも遅らせるようなことが出来れば、各年齢の認知症の有病率は、2歳若い年齢に相当する有病率になると期待できる(図6)。65歳以上の全人口に対して、実際の年齢よりも2歳若い年齢の有病率を使って患者数を計算すると期待患者減少数は33万人、医療費削減効果は2,000億円、介護費用削減効果は7,700億円となる<sup>55)</sup>。さらに、家族が介護のために職につけなかったり、本人が病気のため社会参加が出来なかったりした損失も加えると合計の費用削減効果は、年間約2兆円にも達する。こうした経済的な効果を考えると、認知症性疾患の基礎研究、臨床研究へのわが国における研究費の支出は驚くほど少ない。

### おわりに

世界でも類をみない速度で高齢化が進んでいるわが国にとって、認知症患者の増加は大きな社会問題である。今後15年間で認知症にかかわる介護費用は倍増し、年間10兆円に達するとも

予想される<sup>5)</sup>。高齢化が進む一方で、少子化も進み、介護に関わることのできる労働人口は激減する。このままでは認知症によって日本の社会が崩壊すると言っても過言ではないかも知れない。一方で、認知症の発症を2年遅らせることができれば、それだけで年間2兆円もの費用が削減できる可能性がある。

アルツハイマー病などの認知症には数多くの危険因子があり、それらが集積して発症するケースが多い。発症には遺伝子多型の直接的な関与はあってもその寄与率は相対的に低く、むしろ遺伝子と生活習慣や環境因子との相互作用の影響が大きいと考えられる。今後は個人の遺伝的背景や環境因子の考慮したライフスタイルの改善が認知症予防につながっていくものと期待される。認知症予防を目指して一般住民の大規模で詳細な縦断疫学研究により研究をさらに進めていく必要がある。

### 文献

- 1) 下方浩史:我が国におけるアルツハイマー病の疫学研究. アルツハイマー病-基礎研究から予防・治療の新しいパラダイム-. 日本臨床 2008; 66 (suppl 1): 23-27.
- 2) 藤澤道子, 安藤富士子, 下方浩史:わが国における痴呆性疾患の疫学. クリニカ 2002; 29 (3): 172-176.

- 3) 下方浩史：痴呆症学－本邦の疫学統計. 日本臨床 2004; 63 (増刊 4) : 121-126.
- 4) 下方浩史、安藤富士子：軽度～中程度認知症医療における問題点と課題 2. 疫学からみる日本の現状. Progress in Medicine 2011; 31: 1833-1837.
- 5) 下方浩史：認知症による社会的負担. 最新医学 2006; 61: 2368-2373.
- 6) 厚生労働科学研究認知症対策総合研究事業「認知症の実態把握に向けた総合的研究」平成21年度総括。分担研究報告書。2009.
- 7) Shimokata H, Ando F, Niino N: A new comprehensive study on aging - the National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). J Epidemiol 2000; 10: S1-S9.
- 8) Waring SC, Doody RS, Pavlik VN, et al: Survival among patients with dementia from a large multi-ethnic population. Alzheimer Dis Assoc Disord 2005; 19: 178-183.
- 9) Beard CM, Kokmen E, O'Brien PC, et al: Are patients with Alzheimer's disease surviving longer in recent years? Neurology 1994; 44: 1869-1871.
- 10) Barclay LL, Zemcov A, Blass JP, et al: Survival in Alzheimer's disease and vascular dementias. Neurology 35 (6) : 834-840, 1985.
- 11) Molsa PK, Marttila RJ, Rinne UK: Long-term survival and predictors of mortality in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. Acta Neurol Scand 1995; 91: 159-164.
- 12) Brookmeyer R, Corrada MM, Curriero FC, et al: Survival following a diagnosis of Alzheimer disease. Arch Neurol 2002; 59) : 1764-1767.
- 13) Larson EB, Shadlen MF, Wang L, et al: Survival after initial diagnosis of Alzheimer disease. Ann Intern Med 2004; 140: 501-509.
- 14) Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. Nature 1991; 349: 704-706.
- 15) Sherrington R, Rogaeve EI, Liang Y, et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. Nature 1995; 375: 754-760.
- 16) Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, et al. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. Proc Natl Acad Sci 1993; 90: 1977-1981.
- 17) Bertram L, McQueen MB, Mullin K, et al. Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database. Nat Genet 2007; 39: 17-23.
- 18) Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. BMJ 2001; 322: 1447-1451.
- 19) Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. Arch Intern Med 2002; 162: 2046-2052.
- 20) Peila R, White LR, Masaki K, et al. Reducing the risk of dementia: efficacy of long-term treatment of hypertension. Stroke 2006; 37: 1165-1170.
- 21) Qiu C, von Strauss E, Fastbom J, et al. Low blood pressure and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study. Arch Neurol 2003; 60: 223-228.
- 22) Qiu C, von Strauss E, Winblad B, et al. Decline in blood pressure over time and risk of dementia: a longitudinal study from the Kungsholmen project. Stroke 2004; 35: 1810-1815.
- 23) Rockwood K, Kirkland S, Hogan DB, et al. Use of lipid-lowering agents, indication bias, and the risk of dementia in community-dwelling elderly people. Arch Neurol 2002; 59: 223-227.
- 24) Tan ZS, Seshadri S, Beiser A, et al. Plasma total cholesterol level as a risk factor for Alzheimer disease: the Framingham Study. Arch Intern Med 2003; 163: 1053-1057.
- 25) Xu W, Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The effect of borderline diabetes on the risk of dementia and Alzheimer's disease. Diabetes 2007; 56: 211-216.
- 26) Engelhart MJ, Geerlings MI, Meijer J, et al. Inflammatory proteins in plasma and the risk of dementia: the Rotterdam study. Arch Neurol 2004; 61: 668-672.
- 27) Kountouras J, Gavalas E, Zavos C, et al. Alzheimer's disease and Helicobacter pylori infection: Defective immune regulation and apoptosis as proposed common links. Med Hypotheses 2007; 68: 228-229.
- 28) Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, et al. Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. JAMA 2002; 287: 3223-3229.
- 29) Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al. Dietary

- 
- intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study. *JAMA* 2002; 287: 3230-3237.
- 30) Laurin D, Masaki KH, Foley DJ, et al. Midlife dietary intake of antioxidants and risk of late-life incident dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 959-967.
  - 31) Ramos MI, et al. Low folate status is associated with impaired cognitive function and dementia in the Sacramento Area Latino Study on Aging. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 1346-1352.
  - 32) Luchsinger JA, Tang MX, Miller J, et al. Higher folate intake is related to lower risk of Alzheimer's disease in the elderly. *J Nutr Health Aging* 2008; 12: 648-650.
  - 33) Buell JS, Dawson-Hughes B, Scott TM, et al. 25-Hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services. *Neurology* 2010; 74: 18-26.
  - 34) Evans RW, et al. Prospective association between lipid soluble antioxidants and coronary heart disease in men. The Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 180-186.
  - 35) Bjelakovic G, Nikolova D, Glud LL, et al. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 297: 842-857.
  - 36) Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003; 60: 940-946.
  - 37) Kalmijn S, Launer LJ, Ott A, et al. Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study. *Ann Neurol* 1997; 42: 776-782.
  - 38) Dangour AD, Allen E, Elbourne D, et al. Effect of 2-y n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on cognitive function in older people: a randomized, double-blind, controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 1725-1732.
  - 39) Freund-Levi Y, Eriksson-Jönhagen M, Cederholm T, et al. Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegAD study: a randomized double-blind trial. *Arch Neurol* 2006; 63: 1402-1408.
  - 40) Kotani S, Sakaguchi E, Warashina S, et al. Dietary supplementation of arachidonic and docosahexaenoic acids improves cognitive dysfunction. *Neurosci Res* 2006; 56: 159-164.
  - 41) Morris MC, Evans DA, Tangney CC, et al. Associations of vegetable and fruit consumption with age-related cognitive change. *Neurology* 2006; 67: 1370-1376.
  - 42) File SE, Hartley DE, Elsabagh S, et al. Cognitive improvement after 6 weeks of soy supplements in postmenopausal women is limited to frontal lobe function. *Menopause* 2005; 12: 193-201.
  - 43) Duffy R, Wiseman H, File SE. Improved cognitive function in postmenopausal women after 12 weeks of consumption of a soya extract containing isoflavones. *Pharmacol Biochem Behav* 2003; 75: 721-729.
  - 44) Kritz-Silverstein D, Von Mühlen D, Barrett-Connor E, et al. Isoflavones and cognitive function in older women: the SOy and Postmenopausal Health In Aging (SOPHIA) Study. *Menopause* 2003; 10: 196-202.
  - 45) White LR, Petrovitch H, Ross GW, et al. Brain aging and midlife tofu consumption. *J Am Coll Nutr* 2000; 19: 242-255.
  - 46) Hogervorst E, Sadjimim T, Yesufu A, et al. High tofu intake is associated with worse memory in elderly Indonesian men and women. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 26: 50-57.
  - 47) Shumaker SA, Legault C, Kuller L, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004; 291: 2947-2958.
  - 48) Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, et al. Mediterranean diet, Alzheimer disease, and vascular mediation. *Arch Neurol* 2006; 63: 1709-1717.
  - 49) Gu Y, Nieves JW, Stern Y, et al. Food combination and Alzheimer disease risk: a protective diet. *Arch Neurol* 2010; 67: 699-706.
  - 50) Anttila T, Helkala EL, Viitanen M, et al. Alcohol drinking in middle age and subsequent risk of mild cognitive impairment and dementia in old age: a prospective population based study. *BMJ* 2004; 329: 539.
  - 51) Larrieu S, Letenneur L, Helmer C, et al. Nutritional factors and risk of incident dementia in the PAQUID longitudinal cohort. *J Nutr Health Aging*

- 2004; 8: 150-154.
- 52) van Duijn CM, Hofman A. Relation between nicotine intake and Alzheimer's disease. *BMJ* 1991; 302: 1491-1494.
  - 53) Almeida OP, Hulse GK, Lawrence D, et al. Smoking as a risk factor for Alzheimer's disease: contrasting evidence from a systematic review of case-control and cohort studies. *Addiction* 2002; 97: 15-28.
  - 54) 下方浩史、藤澤道子、安藤富士子：老化・老年病の分子疫学. *Molecular Medicine* 2002; 39: 576-581.
  - 55) 下方浩史、安藤富士子：認知症の実態と予防の重要性. *日本未病システム学会雑誌* 2012; 18 ( 3 ) : 79-83.

---

**Abstract****Risk Factors and Prevention of Dementia****Hiroshi Shimoata\***

The prevalence of dementia increases with aging, and the number of patients increases with the aging of society. It is estimated that 14.4 percent of the elderly people aged 65 years or older are suffering from dementia, and the total number of patients is suspected to be over 4 million in Japan. The number of patients will increase to be greater than 6 million in 2030. Genetic factors, inflammation, infection, arteriosclerosis due to hypertension, diabetes, and dyslipidemia are associated with the development of dementia. Dementia is one of lifestyle-related diseases, and lifestyle is an important factor of dementia. In particular, taking meal is repeated in daily life and its impact is great. Antioxidant vitamins including vitamin C, vitamin E and carotenoids are useful in the prevention of dementia. The dementia prevention effect of folic acid and vitamin D have also been revealed. Polyunsaturated fatty acids, particularly n-3 series such as docosahexaenoic acid (DHA) and eicosapentaenoic acid (EPA) are useful for the prevention of dementia and research on usefulness of arachidonic acid is also progressing. As for the dietary pattern, it is important to take a well-balanced vegetables and fishes. Moderate drinking, particularly wine, is effective in preventing dementia. Many studies have been reported that smoking is a significant risk factor for dementia. Because there is no fundamental treatment in dementia, prevention is important. From the studies of the risk factors of dementia, improvement of lifestyle with a focus on meal is desired.

**Keywords:** dementia, prevalence, incidence, prevention, risk factor

---

\* Graduate School of Nutritional Sciences, Nagoya University of Arts and Sciences