

総 説

## 認知症と生活習慣危険因子

丹羽 文俊

京都府立医科大学附属北部医療センター 神経内科

### Risk factors of dementia in the lifestyle: a systematic review

Fumitoshi Niwa, MD PhD.

Department of Neurology,  
North medical center, Kyoto prefectural university of medicine

筆頭著者：丹羽文俊

連絡先住所：〒 629-2261 京都府与謝郡与謝野町男山 481

電話：0772-46-3371

電子メール：bunniwa@koto.kpu-m.ac.jp

### 要 旨

認知症の多くは血管性認知症とアルツハイマー型認知症であり、近年では生活習慣病あるいは生活習慣がこれらの認知症発症の危険因子となり得ることが明らかとなってきた。今回は、高血圧症・糖尿病・脂質異常症などの血管障害危険因子および飲食・運動・睡眠といった生活習慣と認知症の関連をレビューし、認知症予防について考察する。

キーワード：危険因子 生活習慣病 認知症

### Abstract

Vascular dementia (VaD) and Alzheimer's disease (AD) are the most prevalent dementias among the elderly. Recently it has been revealed that lifestyle-related factors are associated with the prevalence and progression of not only VaD but also AD. In this review, we focus on the studies that discussed the risk factors of dementia including vascular risk factors, nutrition, physical activity, and sleep. We also proposed multimodal approaches to dementia prevention.

## はじめに

全世界的に超高齢社会を迎え、認知症高齢者が大幅に増加し、認知症は大きな社会問題として注目されていることはいうまでもない。認知症は、一部の treatable dementia と呼ばれる疾患以外は根治的治療が整っていないのが現状であり、老化現象の一部という見方もあるが、認知症は仕方のないもの、避けられないものなのであろうか。最近では生活習慣が老化および認知症に関与することが次々と明らかとなっている。今回は、疫学的研究報告を交えながら、何が認知症の危険因子となるのか、認知症予防のために何ができるか、についてまとめてみたい。

## 認知症の多くは 脳血管性あるいはアルツハイマー型である

そもそも認知症とは、「いったん正常に発達した知的機能が持続的に低下し、複数の認知障害があるために社会生活に支障をきたすようになった状態」と定義される。神経梅毒、正常圧水頭症など、様々な原因で生じてくる病態を総じていうが、実際の臨床の現場では、脳血管性認知症（vascular dementia：VaD）とアルツハイマー型認知症（Alzheimer's disease：AD）が大半を占めるといってよい。若年性認知症の全国有病率は VaD、AD が高割合を占め、また 2011 年に厚生労働省が全国 7 ヶ所の住民調査からまとめた報告では、高齢者の認知症有病率は推計 15.7% で、認知症の 66.2% が AD、19.5% が VaD とのことであった<sup>1)</sup>。AD が過半数を占め、増加傾向にある。ただしここで VaD か AD かとクリアカットに鑑別できると限らず、両者の要素が混在する混合型認知症の症例も数多くみられる。

二大認知症のひとつ、VaD は、脳梗塞・脳出血が積み重なりさまざまな脳の障害を

きたすもので、脳血管障害の延長上にある。また AD は、大脳のアミロイド  $\beta$  タンパク、タウタンパクの蓄積によって神経細胞死・大脳萎縮が進行する変性疾患である。最近の研究では、VaD と AD は互いにリンクすることが明らかとなってきた。AD のアミロイド  $\beta$  蓄積は、アミロイド沈着による血管壁の脆弱性すなわちアンギオパチーで頭蓋内出血病変を増加させる<sup>2) 3)</sup>。また一方で脳血管障害は、大脳組織循環障害によりアミロイドおよびタウの蓄積を助長するのではないかとされている<sup>4)</sup>。

こうした点で、VaD と AD は密接不可分な疾患といえる。脳血管障害の危険因子としては、生活習慣病である高血圧症、糖尿病、高脂血症などがいわれているが、VaD のみならず AD でも、こうした生活習慣病が危険因子として密接に関連するのではないかと注目されている(図1)<sup>5)6)</sup>。であれば、生活習

| 危険因子       | 保有率    | 相対リスク (95%信頼区間)    | 寄与率 (信頼範囲)           |
|------------|--------|--------------------|----------------------|
| 中年期の高血圧症あり | 8.9 %  | 1.61 (1.16 - 2.24) | 5.1 % (1.4 - 9.9)    |
| 糖尿病あり      | 6.4 %  | 1.39 (1.17 - 1.66) | 2.4 % (1.1 - 4.1)    |
| 中年期の肥満     | 3.4 %  | 1.60 (1.34 - 1.92) | 2.0 % (1.1 - 3.0)    |
| 抑うつがある     | 13.2 % | 1.90 (1.55 - 2.33) | 10.6 % (6.8 - 14.9)  |
| 身体活動が低い    | 17.7 % | 1.82 (1.19 - 2.78) | 12.7 % (3.3 - 24.0)  |
| 喫煙あり       | 27.4 % | 1.59 (1.15 - 2.20) | 13.9 % (3.9 - 24.7)  |
| 教育水準が低い    | 40.0 % | 1.59 (1.35 - 1.86) | 19.1 % (12.3 - 25.6) |

図1 Barnes らが全世界の疫学調査からまとめたアルツハイマー型認知症の危険因子と寄与率（文献5を改変）。

慣の改善が二大認知症の治療や予防につながる可能性があるといえる。そこで、生活習慣病および生活習慣の関連について、述べていくとする。

## 生活習慣病と認知症

生活習慣病とは、厚生労働省の示す定義によると、「食習慣、運動習慣、休養、喫煙、

飲酒等の生活習慣が、その発症・進行に関与する疾患群」とされている<sup>7)</sup>。今回は、脳血管障害の危険因子として重要な高血圧症・糖尿病・脂質異常症を中心にとりあげる。これらは心疾患のみならず脳卒中の危険因子として重要視されているが、それはすなわち VaD の危険因子にはほかならない。

高血圧患者は、現在全国で 4300 万人以上と推定され最も有病率の高い生活習慣病である<sup>8)</sup>。慢性的な高血圧は一見無症候でありながら長期間をかけて全身の動脈硬化性変化や微小循環障害を助長するため、サイレントキラーとも称される。近年、高血圧症は AD の危険因子にもなり得るかという議論が注目を集めている。疫学的研究では、老年期の血圧と認知症発症の関係よりも、後ろ向きにみて中年期に測定された血圧と老年期認知症発症の関係をみたものに関連があるという報告が散見される。レビューとしてまとめられた二宮らの 2013 年の報告では、中年期高血圧症は老年期認知症の発症リスクを高めることが示唆されるが、VaD・AD 各病型への影響については、一定の結論は得られていない、としている<sup>9)</sup>。Honolulu-Asia aging study や、日本の大規模疫学研究である久山町研究では、中年期高血圧症により VaD 発症の相対危険度が有意に高くなることが示されたが、AD についてはそのような関連は認められなかった。しかし、Barnes らの 2011 年のレビューでは、大規模調査研究を提示しつつ中年期高血圧症の AD 発症相対危険度は 1.6 倍に上がると述べている<sup>5)</sup>。病理学的にも、血圧上昇で血圧変動が多いと AD などの背景病理であるタウ蛋白蓄積は加速され認知機能低下を助長するというを示す報告も存在する<sup>10)</sup>。また降圧治療に認知機能低下予防効果があるのではないかという議論もされている<sup>11)</sup>。結果が一定しないのは、高血圧の有無を正確に客観的に判定するのが難しいこと

に問題があるのかもしれない。また一方で、低血圧あるいは血圧の変動が大きいと認知機能を悪化させるという報告もあり<sup>12)</sup>、血圧が高いばかりではなく下がりすぎることも認知機能には悪影響であることがわかる。

糖尿病も、高血圧症に次いで増加傾向にある生活習慣病である。高血糖は脳血管障害を悪化するのみならず、酸化ストレスや炎症、糖代謝自体の毒性が、脳の神経細胞にダメージを与えるとされる。さらに、エネルギー源として常に糖を取り込まなければならない脳神経細胞は、高インスリン血症やインスリン抵抗性あるいは低血糖によりダメージを受けやすいこともいわれている<sup>13)</sup>。糖尿病は複雑なメカニズムで認知症の発症や進行に寄与すると考えられる。近年では、糖尿病患者の認知症にはある種特徴的な認知症を呈する一群があるのではといわれており、「糖尿病性認知症」という概念も提唱されている<sup>14)</sup>。2 型糖尿病あるいは耐糖能異常が認知症や認知機能低下の発症リスクを高め、その相対危険度は 1.6 ～ 2.3 であると世界的な疫学研究でも示されており、また本邦の久山町研究でも、糖尿病があると AD リスクが 3.1 倍に上がると報告されている<sup>15)</sup>。また低血糖が認知機能に悪影響であることも示されており<sup>16)</sup>、血圧と同様、血糖値の下げ過ぎはよくないことは十分理解できる。

では脂質異常症はどうだろうか。AD の分子学的メカニズムを説明する中で、コレステロール過剰エステル化はアミロイド  $\beta$  クリアランス低下につながり発症に関与するのでは、といった考察もされている<sup>17)</sup><sup>18)</sup>。中年期高コレステロール血症と AD の関連を検討した疫学研究では、血中 LDL 値と脳内アミロイド集積が正の相関を示すといった結果、スタチンが AD を含む認知症予防に効果的といった結果も、報告はされているが、関連が示せ得なかったという結果も少なくなく、一

定の結論は得られていない<sup>17) 18)</sup>。

ただ少なくとも、生活習慣病が認知症リスクを下げるといえず、血管リスク因子の改善が認知症予防に寄与することは間違いない。喫煙も AD のリスクを約 1.59 倍に、中年期の肥満も約 1.6 倍に上げると報告されており<sup>5)</sup>、血管障害リスク因子は VaD のみならず AD のリスク因子となるといえるだろう。

### 食事・飲酒と認知症

高血圧症・糖尿病・脂質異常症を改善する食事、すなわち減塩、カロリー制限、脂質制限は、非薬物療法的アプローチとして重要であることはいうまでもないが、ほかにも健康長寿に関連する食生活が認知症予防に有効なのは、と注目を集めている。特に、抗酸化作用の高い食材、例えばバナナやトマトなど、あるいは魚介類、ナッツやオリーブオイルなどに含まれるオメガ3 不飽和脂肪酸といった良質の油、そしてそういった食材をふんだんに用いるいわゆる地中海料理が、神経保護作用、認知症予防作用と関連があるといわれており、様々な栄養調査研究にてエビデンスがある<sup>19) 20) 21)</sup>。そしてそれら栄養を補う補助食品やサプリメントも数多く市場に出回っているが、認知症あるいは AD に対する予防効果について、さらなる検証が待たれるところである。

飲酒についても、認知症と関連深いところがある。アルコール多飲が栄養障害や脳血管障害によって、大脳萎縮、あるいはウェルニッケ脳症・コルサコフ症候群といった大脳への悪影響を及ぼすことがよく知られており、アルコール多飲は晩年の認知症のリスクも 1.2 ～ 1.4 倍に上がるという報告もある<sup>21)</sup>。ただし、アルコールには神経毒性とともに一方で神経保護作用もあるといわれており、脳血管障害や炎症を抑える効果、さらには赤ワインなどに含まれるポリフェノールの抗酸化作用

も示されている<sup>21) 22)</sup>。Kim らのアルコールに関する研究のレビューの中で、少量から中等量のアルコールであれば認知機能に保護的に働く可能性もあるとしているが<sup>22)</sup>、少量から中等量というのも飲料の消費量や種類、飲み方に統一した基準が定まっているわけではなく、その解釈には慎重を要する。認知症あるいは AD に対する予防効果について、こちらもさらなる検証が待たれるところである。

### 運動・睡眠と認知症

運動習慣は、生活習慣病の予防として重要であることはいわれているが、運動や活発な身体活動が認知症の予防となる可能性が数多く報告されている<sup>23) 24)</sup>。欧米では運動不足は成人に多くみられ、最も高割合の認知症危険因子のひとつとされている<sup>25)</sup>。Barnes らのレビューによると、身体活動不足により AD 発症リスクは 1.82 倍に上がるとしている<sup>5)</sup>。身体活動は脳活動にもつながり、特に運動と同時に別の思考課題を加えるデュアルタスクが脳の活性化に有効といわれており、本邦の国立長寿医療研究センターではコグニサイズ<sup>26)</sup>という独自の認知症予防運動プログラムを用いて認知症予防の取り組みを行なっている。軽度認知症群でコグニサイズによる介入試験を行ったところ、有意な認知機能改善が認められた<sup>24)</sup>。また日常身体活動量を推計した本邦の中之条研究によると、1 日 5000 から 7000 歩程度の中強度活動（早歩き）が心理社会的健康によいと示しており、認知症・脳卒中予防には 1 日 5000 歩を継続することが効果的としている<sup>27)</sup>。

一方で、生活習慣の大切な要素でもある休息・睡眠についても、認知症との関連が近年注目されており、睡眠障害は AD のリスク因子になるという報告も数多く存在する<sup>28) 29)</sup>。睡眠不足・睡眠障害は、認知機能に悪影響を



及ぼすとされ、それは高齢者に限らない。近年では、睡眠をとることで脳内の老廃物であるアミロイドβが脳脊髄液の循環によって排泄されることが明らかとなった<sup>29)</sup>。睡眠不足はアミロイドβのクリアランスの低下・蓄積を助長するということも示されており<sup>30)</sup>、睡眠障害はADのリスク因子になるというエビデンスを裏付ける。

### 認知症の予防・治療のために

前述のように認知症は増加の一途をたどるとはいえ根治的な治療が難しいのが現状である。しかし英国など欧米ではこの20年間で認知症患者数自体は減少に向かっているという報告もある<sup>31)</sup>。その理由は、近年の教育水準の向上に加え生活習慣の改善、生活習慣病の予防治療などが関与しているようである<sup>31)</sup>。フィンランドのFINGER研究という大規模介入研究においても、食事指導・運動指導・認知訓練・血管リスク管理の複合的な介入を2年間続けたところ、認知症発症リスクに1.3倍の違いが出たという<sup>32)</sup>。また Deschaintre らの介入研究では、生活習慣病（血管障害リスク因子）を2年以上徹底的に管理した群で、ADにて認知機能低下予防が有意に抑制された<sup>33)</sup>。さらにいえば、ADの治療薬として使われているアセチルコリンエステラーゼ阻害剤服用と認知機能テストを数年間追跡した研究結果をみると、Deschaintre らの介入研究の認知機能テストの点数変化とほぼ同等の結果にみえる<sup>33)</sup> <sup>34)</sup> <sup>35)</sup> (図2)。すなわち生活習慣病（血管障害リスク因子）管理は、ADの治療薬とほぼ同等の効果があるといえるかもしれない。これらの結果は、「認知症は予防できる・減らせる」ということを支持するエビデンスであり、認知症診療医を大変勇気づける結果といえるだろう。ただし、前述のように、厳格な治療による血圧や血糖値の過度の変動は逆に悪影響

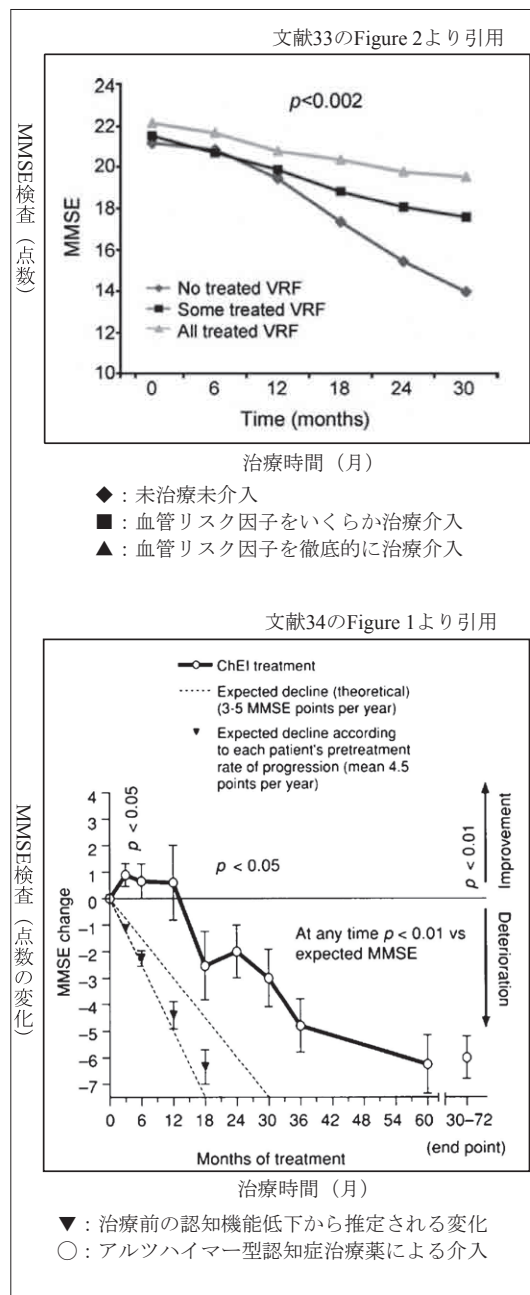


図2 アルツハイマー型認知症におけるアセチルコリン賦活薬継続効果の結果と血管リスク因子改善介入結果を比較したもの（文献33と34を改変）。Mini Mental State Examination (MMSE) の点数は、血管リスク因子の治療でも、アルツハイマー型認知症治療薬（アセチルコリン賦活薬）でも、介入約24ヶ月後の経過で-2程度と同等であったといえる。

を及ぼすので、もちろんバランスのとれた管理が重要であるといえる。

日本内科学会・認知症予防財団などでは、「認知症予防のための10か条」と題して（認知症予防財団のみ表1）、食事運動といった

える。

なお本寄稿に関連し、開示すべき利益相反状態にある企業・組織団体はいずれも存在しません。

- |                                |
|--------------------------------|
| 1) 塩分と動物性脂肪を控えたバランスのよい食事を      |
| 2) 適度に運動を行い足腰を丈夫に              |
| 3) 深酒とタバコはやめて規則正しい生活を          |
| 4) 生活習慣病（高血圧・肥満など）の予防・早期発見・治療を |
| 5) 転倒に気をつけよう 頭の打撲は認知症招く        |
| 6) 興味と好奇心をもつように                |
| 7) 考えをまとめて表現する習慣を              |
| 8) こまやかな気配りをしたよい付き合いを          |
| 9) いつも若々しくおしゃれ心を忘れずに           |
| 10) くよくよしないで明るい気分で生活を          |

表1 認知症予防財団が提唱する「認知症予防のための10か条」(文献35)。

生活習慣の改善を推奨するキャンペーンを行っている<sup>36) 37)</sup>。ADについては、分子レベルでの発症メカニズムが少しずつ明らかになってきており、アミロイド・タウ蛋白ワクチン治療など治療戦略が拡大されつつある<sup>38)</sup>とはいえ、まずできることとしての生活習慣の改善は、極めて重要だろう。そして、Barnes らが示しているように<sup>5)</sup> 抑うつも認知症の危険因子である可能性があり、精神的・霊的な側面も問題となってくる。認知症予防10か条にも挙げられているように、人とのふれ合いや気持ちの持ち方を大切にするこ

## 引用文献

- 1) 朝日隆：わが国の認知症の有病率調査. 老年精神医学雑誌 29：350-357, 2018.
- 2) Chui HC, Ramirez-Gomez L: Clinical and imaging features of mixed Alzheimer and vascular pathologies. *Alzheimers Res Ther* 7:21, 2015.
- 3) Viswanathan A, Greenberg SM: Cerebral amyloid angiopathy in the elderly. *Ann Neurol* 70:871-880, 2011.
- 4) Zlokovic BV. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci* 12:723-738, 2011.
- 5) Barnes DE, Yaffe K: The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol* 10:819-828, 2011.
- 6) 岩本俊彦：高齢者社会における認知症と生活習慣病. 日本臨牀 69：953-963, 2011.
- 7) 厚生労働省 Smart life Project ホームページ：<http://www.smartlife.go.jp/disease/>（2019年1月）.
- 8) 血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会：高血圧治療ガイドライン2014. ライフサイエンス出版，東京，2014.
- 9) 二宮利治，清原裕：高血圧は認知症発症リスクとなるか. 疫学研究の知見. 認知症の最新医療 3：6-11, 2013.
- 10) Glodzik L, Rusinek H, Pirraglia E, et al: Blood pressure decrease correlates with

- tau pathology and memory decline in hypertensive elderly. *Neurobiol Aging* 35:64-71, 2014.
- 11) 大石充, 楽木宏実: 降圧療法は認知症予防効果があるか. 介入試験の知見. 認知症の最新医療 3: 12-16, 2013 年.
- 12) 飯島勝矢: 認知症患者の血圧管理: 降圧目標と血圧変動. 認知症の最新医療 3: 22-29, 2013 年.
- 13) 猪原匡史: なぜ糖尿病患者にアルツハイマー病が高率に発症するのか. 高血糖とアルツハイマー病. 医学のあゆみ 249: 545-550, 2014 年.
- 14) 羽生春夫, 深澤雷太: 糖尿病性認知症. 日本内科学会雑誌 103: 1831-1838, 2014 年.
- 15) 清原裕: 生活習慣病と AD 発症のリスク. *Progress in Medicine* 30: 2093-2097, 2010 年.
- 16) Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, et al: Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 301:1565-1572, 2009.
- 17) 櫻井敏文: 生活習慣病と認知症: 脂質異常症と認知症との関連. *Geriatric Medicine* 48: 607-611, 2010 年.
- 18) 玉岡晃: アルツハイマー病の発症メカニズム: 最近の進歩と診療への応用. *Geriatric Medicine* 52:733-739, 2014 年.
- 19) 小川純人: 食事と認知症. 認知症の最新医療 5: 68-72, 2015 年.
- 20) Valls-Pedret C, Sala-Vila A, Serra-Mir M et al: Mediterranean Diet and Age-Related Cognitive Decline: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 175:1094-1103, 2015.
- 21) 清原裕: ライフスタイルと認知症. 予防からのアプローチ: 疫学調査から. 認知症の最新医療 5: 62-67, 2015 年.
- 22) Kim JW, Lee DY, Lee BC, et al: Alcohol and cognition in the elderly: a review. *Psychiatry Investig* 9:8-16, 2012.
- 23) 亀ヶ谷忠彦: 運動と認知症. 認知症の最新医療 5: 73-77, 2015 年.
- 24) 鈴木隆雄: リハビリテーションと介護: アルツハイマー病の運動療法. 特に予防の視点から. *現代医学* 61: 271-279, 2013 年.
- 25) Norton S, Matthews FE, Barnes DE, et al: Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol* 13:788-794, 2014.
- 26) 久次米健市: 日進月歩. リハビリ・介護系領域. コグニサイズ. 日本臨床内科医会会誌 31: 10, 2016.
- 27) 青柳幸利: 高齢者コホート研究の最新成果: 中之条研究: 高齢者の日常身体活動と健康に関する学際的研究. 医学のあゆみ 253: 793-798, 2015 年.
- 28) Shi L, Chen SJ, Ma MY, et al: Sleep disturbances increase the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 40:4-16, 2018.
- 29) Yaffe K, Falvey CM, Hoang T: Connections between sleep and cognition in older adults. *Lancet Neurol* 13:1017-1028, 2014.
- 30) Shokri-Kojori E, Wang GJ, Wiers CE, et al:  $\beta$ -Amyloid accumulation in the human brain after one night of sleep deprivation. *Proc Natl Acad Sci USA* 115:4483-4488, 2018.
- 31) Larson EB, Yaffe K, Langa KM: New insights into the dementia epidemic. *N Engl J Med* 369:2275-2277, 2013.

- 32) Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al: A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet* 385:2255-2263, 2015.
- 33) Deschaintre Y, Richard F, Leys D, et al: Treatment of vascular risk factors is associated with slower decline in Alzheimer disease. *Neurology* 73: 674-680, 2009.
- 34) Kapaki E, Paraskevas GP: The cognitive effects of cholinesterase inhibitor treatment in every-day practice. *Curr Med Res Opin* 21: 871-875, 2005.
- 35) Niwa F, Mizuno T, Nakagawa M: Lifestyle improvement or anti-dementia drugs in Alzheimer's disease: A comment on Kapaki et al. The cognitive effects of cholinesterase inhibitor treatment in every-day practice. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(6): 871-5. *Curr Med Res Opin*: ahead of print, 2019.
- 36) 認知症予防財団ホームページ : <https://www.mainichi.co.jp/ninchishou/yobou.html> ( 2019 年 1 月).
- 37) 植松大輔：プライマリ・ケアにおける内科診療. 内科プライマリ・ケア医の知っておきたい“ミニマム知識”. 認知症の予防と早期発見. 地域における診療ケアネットワークの重要性. *日本内科学会雑誌* 98 : 1765-1770, 2009.
- 38) 田平武：アルツハイマー病の治療：現状と未来. *日本老年医学会雑誌* 49 : 402-418, 2012.
- 39) Klimova B, Valis M, Kuca K: Cognitive decline in normal aging and its prevention: a review on non-pharmacological lifestyle strategies. *Clin Interv Aging* 12:903-910, 2017.