

1. 総論

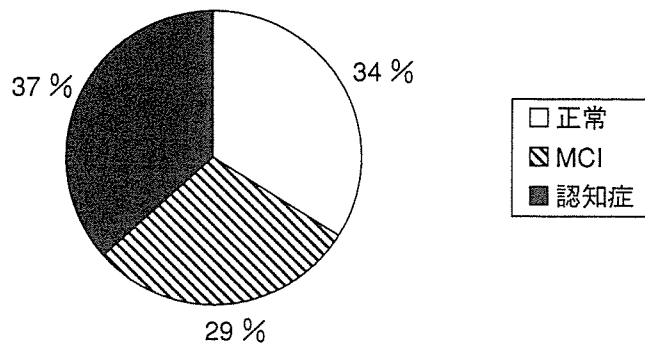


図3 MMSEとRBMTで分類した「物忘れ外来」受診者

便宜的に、正常：MMSE 24以上，RBMT SPS 16以上，MCI：MMSE 24以上，RBMT SPS 15以下，認知症：MMSE 23以下とした。

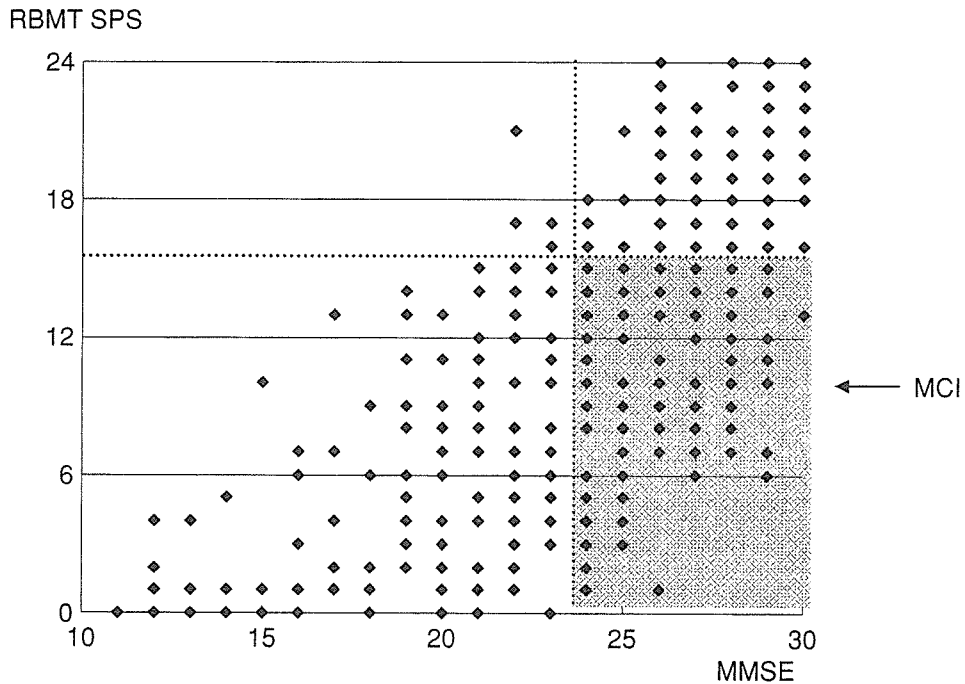


図4 MMSEとRBMT SPS

欠であることがわかる。

3. RBMTの有用性

そこで、記憶検査の選択に関して、MCI班で選択したRBMTについて検討する。MMSEが24以上の207症例中、RBMT SPSのカットオフ値15/16以下が96症例、SSのカットオフ値5/6以下が85症例と、SPSかSSのどちらかがカットオフ値以下は98症例で、MMSEやHDS-Rで正常と判断

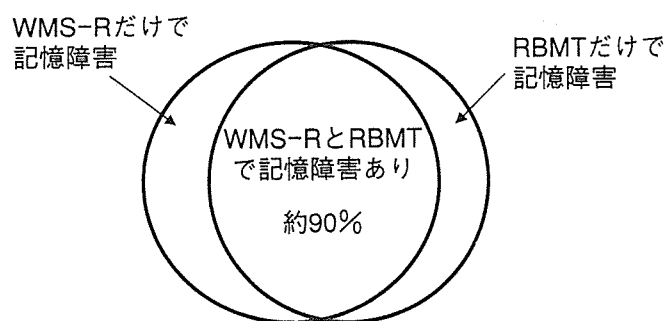


図5 RBMTとWMS-Rの一致  
記憶障害の有無の判定では、RBMTはWMS-Rと約90%で一致する。

されたなかの約半数に記憶上の問題がみられた(図3)。また、MMSEが23以下の120症例中、SPS 15点以下は115症例、SS 5点以下は110症例と、9割以上に記憶障害を認めた。

MMSE 24点以上、RBMT カットオフ値以下を操作的MCIと定義すると、物忘れ外来を受診する約3分の1が、この定義にあてはまるMCIとなる。MMSEの代わりにHDS-Rを使っても、SPS 15点以下95症例、SS 5点以下82症例とほぼ同様の結果であった。このように、MMSEに加えRBMTを検査することにより、物忘れ外来受診者のなかから多くのMCIが操作的に抽出できた(図4)。

#### 4. RBMTとWMS-R

次に、国際的に標準的な記憶検査であるWMS-Rと比較し、RBMTの妥当性を検討した。WMS-Rではカットオフ値は設定されていないが、MCI班では、 $-1.5$  SDをWMS-Rのカットオフ値とした。この値は厳密には77.5であるが、便宜的にWAIS-Rで使用される79/80についても検討し、「物忘れ外来」でWMS-RとRBMTの両方を施行した206症例について検討した結果を示す。WMS-Rの言語性、視覚性、一般、遅延再生のどれかの指数で80以下が150症例、77(1.5 SD)以下が146症例で、大きな差はみられなかった。このなかで、RBMT SPS カットオフ値以下が144症例、SSでは137症例で、WMS-Rで $-1.5$  SD以下とRBMT SPS カットオフ値以下の施行数がほぼ一致した。さらに、WMS-RとRBMTの一致を検討すると、WMS-R  $-1.5$  SDでRBMT SPS/SS カットオフ値以下が128/122、WMS-R 79/80ではそれぞれ131/125であった(図5)。逆に、RBMTでカットオフ値以下でもWMS-Rで問題ないとされる場合も1割弱あった。

RBMTはWMS-Rと約90%一致し、RBMTは、記憶障害の有無をみる検査として妥当と考えられる。しかし、RBMTでカットオフ値以上でも記憶に問題がありそうな場合や、言語性記憶と視覚性記憶の相違など、記憶障害の詳細なプロフィールを知りたい場合はWMS-Rも施行する必要がある。

## 5. 神経心理検査への提言

記憶障害は認知症の中核症状であり、認知症の診断、特に初期診断のためには認知機能スクリーニング検査だけではなく、記憶検査が不可欠である。

1) 時間的・内容的に被検者の負担が少ない, 2) 十分な感度があるという点では, MMSE と RBMT は, 現在ある検査法のなかでは最適の組み合わせであると考えられる。この組み合わせに加え, HDS-R と FAB は, 施行時間が大きく変わらず, 負担も少ない点で, 同時に施行したほうがよいと思っている。これらの検査結果をもとに, 画像診断や髄液検査など次の段階に進むのがよいと考えられる。

(栗崎 博司)

### 文献

- 1) American Psychiatric Association : Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3rd ed., Revised, Washington DC, American Psychiatric Association, 1987
- 2) American Psychiatric Association : Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed., Washington DC, American Psychiatric Association, 1994
- 3) WHO : The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders : diagnostic criteria for research, 1993
- 4) McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al : Clinical diagnosis of Alzheimer's disease ; report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer's disease. Neurology 34 : 939-944, 1984
- 5) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR, et al : "Mini-mental state". a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 12 : 189-198, 1975
- 6) 森 悦朗, 三谷洋子, 山鳥 重 : 神経疾患患者における日本語版 Mini-Mental State テストの有用性. 神経心理学 1 : 82-90, 1985
- 7) 「老年期の痴呆の病因・病態・治療に関する総合的研究」班 : ワーキング・グループ研究報告書, 痴呆評価法の使用の手引き. 老年精神医学 4 ; 81-91, 1982
- 8) 川畑信也, 横山さくら, 彦坂しのぶ : Mini-Mental State Examination (MMSE). 日本臨床 61(supple 9) : 192-197, 2003
- 9) 長谷川和夫, 井上勝也, 守谷国光, 他 : 老人の痴呆審査スケールの一検討. 精神医学 16 : 965-969, 1974
- 10) 加藤伸司, 下垣 光, 小野寺敦志, 他 : 改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) の作成. 老年精神医誌 2 : 1339-1347, 1991
- 11) 長谷川和夫 : 改訂長谷川式簡易知能評価スケール. 日本臨床 61(supple 9) : 177-182, 2003
- 12) 綿森淑子, 原 寛美, 宮森孝史, 他 : 日本版リバーミード行動記憶検査, 東京, 千葉テストセンター, 2002
- 13) 杉下守弘 : 日本版ウェクスラー記憶検査法(WMS-R), 東京, 日本文化科学社, 2001
- 14) 品川不二郎, 小林重雄, 藤田和弘, 他 : 日本版 WAIS-R 成人知能検査法,

- 東京，日本文化科学社，1990
- 15) 小林重雄，藤田和弘，前川久男，他：日本版 WAIS-R の理論と臨床—実践的利用のための詳しい解説—，東京，日本文化科学社，1998
  - 16) 佐々木信幸，宮野佐年：WAIS-R—その内容と痴呆症に対する使用について—。日本臨床 61(supple 9)：203-207，2003
  - 17) Dubois B, Slachevski A, Litvan I, et al：The FAB. a frontal assessment battery at bedside. Neurology 55：1621-1626, 2000
  - 18) Lipton AM, Ohman KA, Womack KB, et al：Subscores of the FAB differentiate frontotemporal lobar degeneration from AD. Neurology 65：726-731, 2005
  - 19) 小野 剛：簡単な前頭葉機能テスト。脳の科学 23：487-493，2001
  - 20) 福田一彦，小林重雄：日本版 SDS，自己評価式うつ性尺度使用手引き，京都，三京房，1983

## 全身疾患との関連（脳血管障害，糖尿病，高血圧，高脂血症，骨疾患，歯科疾患）

—老年病科・神経内科としてのもの忘れ外来からの提言—

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease ; AD) は変性疾患であり，その原因は病理学的にも生化学的にも検討されているが，以前より種々の他の疾患に影響を受ける可能性が指摘されている。その主なものとしては脳血管障害，糖尿病，高血圧，高脂血症などである。注目すべきは，これらの疾患はすべて血管病変に関連するものであり，また近年，ADの進展そのものに血管因子との関連を指摘する報告がある。このためこれらの内科疾患はADと血管病変を介して関わっていることが考えられ，これらの関連をしっかりと見極めることが，AD診断の鍵になると思われる。本章ではわれわれのデータも加えながら，各疾患とADとの関連について概説したい。

### 脳血管障害

脳血管障害そのものも認知症の原因となりうるが，ADに脳血管障害を合併するとの報告も多い。血管病変としての脳の血管障害とADとの関連に関しては，AD患者脳における病理学的検討から，頻度や大きさに差はあるもののアミロイドアンギオパチー，微小梗塞，出血，白質病変，また微小血管変性などの血管性病変がADに合併することが指摘されている。Snowdon<sup>1)</sup>はカトリックの尼僧らを対象としたthe Nun studyにおいて102例の剖検例の解析からアルツハイマー型認知症と病理学的に診断された61症例のうち24症例(39.3%)に梗塞が認められたと報告している。また，認知機能はそれら梗塞を合併している例の88%で低下しており，ADの臨床症候発現に脳梗塞が大きく関与する可能性が示唆されている。またHonig<sup>2)</sup>らも，1,766名の認知症のない人たちで，脳梗塞を有する群とそうでない群を比べると，ADとなる危険率は1.6倍であると報告し，それらは高血圧症，糖尿病，心疾患などの危険因子があると相対危険度はそれぞれ2.3，4.6，2.0となると報告している。またそれ以外にも血管因子とADとの関与を指摘する報告は多く認められる<sup>3,4)</sup>。

以上のような血管障害は、以下に述べる糖尿病、高血圧、高脂血症がその変化に深く関わっており、その観点からも血管病変とADの進展には関連があると考えられるのである。

## 糖尿病

糖尿病は、眼、腎臓、末梢神経などの合併症を生じる以外に種々の臓器の障害を起こすことが知られている。血管系が障害されやすいことから脳血管障害も合併しやすく、糖尿病における重要な中枢神経系の合併症の1つである。認知症に関しては、このため血管障害性認知症が生じることが以前より指摘されており、糖尿病患者では頻度が多い。一方、脳血管障害が存在しないにもかかわらず糖尿病患者で認知症が出現しうることも以前から報告されていたが、1997年のFramingham study<sup>5)</sup>以降さかんに研究が進められている。また認知症は発症していないが、認知機能障害が糖尿病患者で認められることがStrachanら<sup>6)</sup>により報告されている。これは近年ADの前段階を含む病態として注目されている軽度認知障害(mild cognitive impairment; MCI)の存在とも合わせ重要な点である。

### 1. 糖尿病と認知症

#### 血糖コントロールと認知機能

糖尿病患者における認知症は、古くは低血糖によるものが報告されている<sup>7)</sup>。特に高齢者では交感神経機能の低下から、発汗、動悸などの症状が現れずに精神機能の低下をきたす無自覚性の低血糖があり、注意が必要である。しかし1型糖尿病患者のようにインスリン注射を施行している患者では低血糖を起こす可能性が高いことが考えられるが、diabetes control and complications trial (DCCT)で行われた1型糖尿病患者の認知機能に関する研究では、低血糖の発作と認知障害に関しては相関が見いだせなかったと報告されており、断定できない<sup>8)</sup>。2型糖尿病患者での研究では、Worrallら<sup>9)</sup>がHbA<sub>1c</sub>が高値でも低値でも認知症患者が存在することを報告しており、低血糖の関与が疑われる。また鮎谷ら<sup>10)</sup>も同様の報告をしている。彼らは、HbA<sub>1c</sub>低値群はいわゆる低血糖発作というよりもその半年以上前からコントロール良好なこと、また非血管性認知症であることより、慢性的な軽度の低血糖が問題なのではないかと推測している。

高血糖が認知機能にどのような影響を及ぼすかは、種々の報告が古くからあり、認知症を合併しない糖尿病患者では一般的に非糖尿病患者に比し認知機能が低下していることが報告されている。Strachanら<sup>6)</sup>は1985年～1995年までの19編の論文をレビューし、それらの論文のなかで行われている検査を注意集中力、前頭葉機能、視空間性記憶、言語性記憶、精神運動性、mini-

mental state examination (MMSE) に分けて検討した13編の論文で、少なくとも1つ以上の領域において認知機能障害を認めたと報告している。そしてそのなかで、言語性記憶において最も低下が認められたという。それ以外では注意集中力や視覚性記憶、MMSEも低下していることが報告されている。また耐糖能異常を示す高齢者1,300症例のうち3.5年後に再び糖負荷試験を行えた980症例に関して認知機能検査を行った報告では、前後とも耐糖能異常を示した患者でインスリン値とMMSEに相関が認められたと報告されている<sup>11)</sup>。

われわれも、糖尿病コントロール目的に入院して、明らかな認知機能障害の訴えや所見がない糖尿病患者、連続78症例を対象に、神経心理検査を行い、血糖コントロール状態と比較検討した。対象とした糖尿病患者は明らかな糖尿病合併症やその他の内科疾患がなく、また脳血管障害も明らかなものはなく、可能な限り頭部のCTもしくはMRIなどの断層撮影を行い、他の病変の有無を確認した。心理検査はリバーミード行動記憶検査 (Rivermead behavioral memory test ; RBMT) と MMSE である。その結果これらの検査で異常を示した患者は RBMT の標準プロフィール点 (SPS) が 15 点以下で、MMSE 24 点以上と、いわゆる amnesic MCI に相当すると考えられる患者群が 5 症例 (6%) に認められた。また MMSE が 24 点以下の認知症が疑われる患者が、17 症例 (23%) に認められた。また RBMT の SPS と血糖コントロールに関しては、空腹時血糖 (図 1)、HbA<sub>1c</sub> (図 2) とともに有意な負の相関が認められたが、空腹時血糖とのほうが HbA<sub>1c</sub> より強い相関が認められ、直近のコントロール状況が認知機能により強く影響している可能性が考えられた。

これは van den Berg ら<sup>12)</sup>が、認知症のない 60~75 歳の 90 症例の糖尿病患者において認知機能を評価したところ、いわゆる amnesic MCI に相当する患者が 2 症例 (2%)、複数の認知機能に障害を認めるが認知症ではない cognitive impairment, no dementia は 34 症例 (38%) に認められ、対照群に比し有意に高値であったと報告している。われわれの結果はこの報告と非常に似た結果であり、糖尿病と MCI に関しては今後の検討が待たれるところである。

## 2. 糖尿病とアルツハイマー病

初期の報告では糖尿病と AD とには関係がみられず、病理所見も増悪させないとする報告があるが、1990 年後半以降に発表された、最近に至るまでのいくつかの大規模研究では、糖尿病患者では脳血管性認知症だけでなく、AD の頻度と有意な関係があるとする報告がなされている。最近 Biessels ら<sup>13)</sup>は、1998 年から 2005 年までに発表された AD、血管性認知症など種々の認知症と糖尿病に関する 16 の大規模研究をまとめてレビューした結果を報告している。彼らは上記の論文の研究の質を評価するために、対象の選び方、経

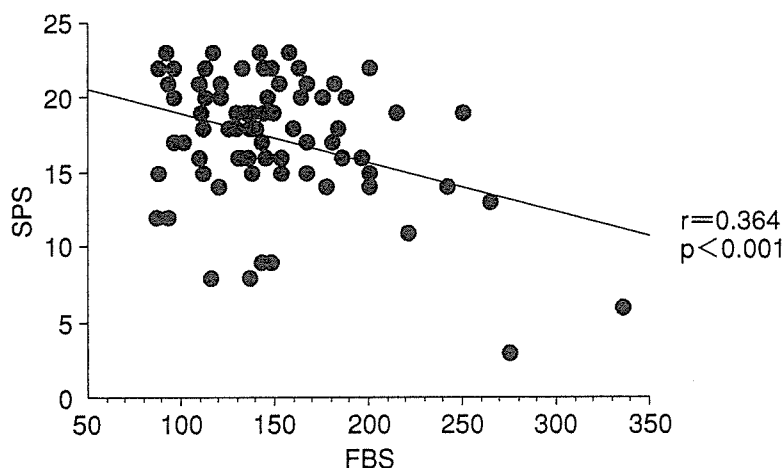
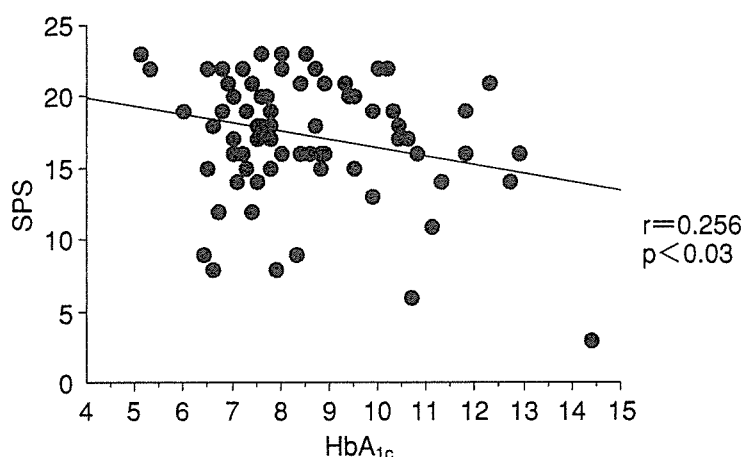


図 1 空腹時血糖と記憶テストの相関

図 2 HbA<sub>1c</sub>と記憶テストの相関

過観察率，糖尿病の評価の仕方，認知症の評価および診断方法，結果の解析方法について，ポイントを付けてその評価を行っている。その結果，ADとの関連に関する研究で最も高い評価を受けたのは，1999年に発表された Rotterdam study<sup>7)</sup>であった。この研究では6,370症例を対象に追跡調査した結果，89症例がアルツハイマー型認知症を発症し，糖尿病の認知症全体に対する相対危険度は1.9，ADに対しても1.9と高値を認めている。またインスリン使用者では4.3とさらに高値となっている。

一方，わが国の久山町研究<sup>14)</sup>も2番目の評価を得ている。この研究では糖尿病のアルツハイマー型認知症に対する相対危険度は2.2と高値を示している。さらに同様の評価を得た報告の1つに2002年に発表された Honolulu-Asia aging study<sup>15)</sup>がある。この報告では，糖尿病は認知症全体に対してリスク比1.5，ADには1.8といずれも高値を示し，危険因子であると報告されている。また本研究では糖尿病とアポリポ蛋白E (アポE) ε4アリルの両方



## 1. 総論

を持つ人はリスク比が5.5であり、さらに剖検時の海馬の老人斑の出現率が3倍と報告されている。

以上のように、最近の報告はいずれも糖尿病はADの危険因子とするものであり、Honolulu-Asia aging study<sup>15)</sup>の結果からはアポEとの関連性、また病理変化まで関連があることが示されている。以上のことから糖尿病は認知症の危険因子の1つであり、高齢糖尿病患者の認知障害は、認知症の早期ととらえる必要があるのかもしれない。しかしこれらの糖尿病は調査の時点、つまり老年期での結果であるが、先に述べたBiesselsら<sup>13)</sup>は、60歳以前発症の糖尿病が70~80歳の時に、認知機能にどのように影響するかを調べた報告を4編紹介している。これによると、日本のYamadaら<sup>16)</sup>の報告では関連ありとしているが、Honolulu-Asia aging studyではそうではなかったとの報告がある。中年期の糖尿病がどれほど認知機能に影響するかは興味があるところであり、今後の検討が待たれる。

この糖尿病によるADとの関連に関するメカニズムはいまだ不明であるが、高血糖そのものの毒性からシナプスの可塑性の異常がもたらされるとする考えや、細胞内のセカンドメッセンジャーの異常、酸化ストレスに対する脆弱性、また蛋白の糖化が生じるadvanced glycation endproducts (AGE)が影響するとの仮説などいくつかの生化学的検討から可能性が指摘されている。

また高血糖によりもたらされる高インスリン血症が問題とする考え方もある。Insulin degrading enzyme (IDE)はインスリン分解酵素として発見されたが、肝臓、腎臓、筋肉とともに脳内にも強く発現しており、アミロイドβ(Aβ)の分解に関与していると考えられている。またインスリンは細胞からのAβの放出を促進するため、糖尿病患者で脳内インスリン濃度が高くなると細胞外のAβが増加し、かつIDEが競合阻害することによりAβの分解が抑制されアミロイドの蓄積が促進されるのではないかという考えである<sup>17)</sup>。また末梢でもインスリンはAβのクリアランスを抑制するという。一方、AD患者脳内ではインスリン、insulin-like growth factor (IGF)-I、IIの遺伝子レベルでの発現の低下、受容体の低下などが認められることから、これらが認知機能の低下と関連するという考えもある<sup>18)</sup>。

病理学的な検討では、影響しないとする報告が以前から認められた<sup>19)</sup>が、最近385症例の剖検を糖尿病の有無で解析した報告でも、糖尿病群ではむしろADの病理変化に乏しかったと報告しており<sup>20)</sup>、病的には支持されない。しかしBiesselsら<sup>21)</sup>は糖尿病を合併する群としない群の2群のAD患者のMRI画像を検討した結果、脳血管障害に関連せず、糖尿病合併群で皮質の萎縮が認められたと報告している。彼らは糖尿病が老化を促進している可能性を指摘している。これらのことから糖尿病はADに対してその病理変化を促進するというよりも、上記の生化学的なことも含めて、それ以外のメカニズムも考えるべきであると思われる(図3)。

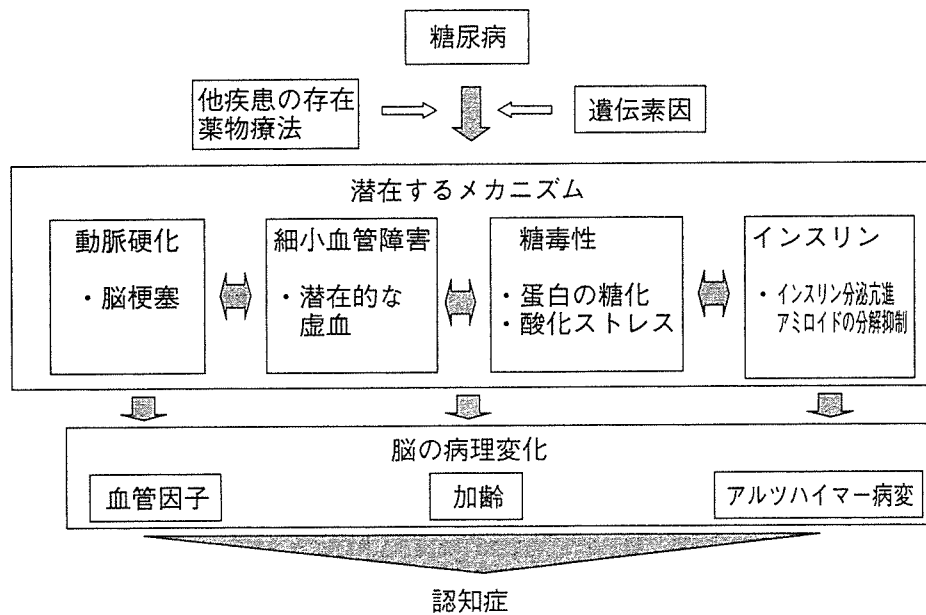


図 3 糖尿病が及ぼす脳の変化とそれによる認知症発症メカニズム  
(文献 13 より引用)

## 高血圧症

### 1. 高血圧症とアルツハイマー病

血圧と認知機能に関しては以前から、高血圧症患者では認知機能が低下しているとする報告が認められ、一方、低血圧も認知機能障害の原因であるとする考えもある。高血圧症と認知症に関しては、血管障害性認知症の発症と血圧に関係が存在することは明らかである。一方、AD に関しては、前述のように近年、AD にも血管要因が存在することが指摘され<sup>3,4,22)</sup>、また種々の大規模研究より因果関係が指摘されている。また、種々の降圧薬を用いた高血圧症に対する調査でも降圧薬の投与が認知機能に好影響を及ぼすことが明らかにされ注目を集めている。

Qiu ら<sup>23)</sup>は血圧と認知機能あるいは認知症との関連に関して、1990 年以降の 65 編の論文を横断研究、縦断研究、また測定された血圧が老年期の血圧か中年期の血圧かについて分けてレビューしている。まず老年期の血圧が認知機能にどのように関与するかについての横断研究報告を 19 編まとめている。その結果、9 編では高血圧は関連するとしているが、4 編は関連がないという。一方、低血圧と関連するという報告が 4 編、また高血圧も低血圧も関連するという U 型の関連を示すという報告が 2 編認められる。このうち高血圧が認知機能に影響するとする報告のうち、2 編は血圧が 180 mmHg 以上であり、もう 2 編も 160 mmHg 以上である。これらのことから著者らは血圧と認知機能に関しては重度の高血圧症以外は問題ではないのではないかと推測してい

る。しかし、低血圧も問題であることから、高齢者では適切な血圧管理が認知機能の保持には重要であると述べている。

老年期の血圧と認知症 (AD) に関する横断研究では、7 編の論文がまとめられている。そのうち 4 編は低血圧と関連するというものであり、そのうち 3 編は自己申告での高血圧を有する患者で認知症の割合が低いと報告されている。そして残りの 2 編は関連なしとするものであるという。以上のことから、老年期の血圧と認知症に関しては低血圧が問題と指摘している。

中年期の血圧と老年期の認知機能に関して調べた縦断研究の評価では、8 編のうち 5 編で、中年期の高血圧 (認知機能評価の 20~30 年前の血圧)、特に収縮期血圧は認知機能と関連があると報告され、Honolulu-Asia aging study ではアポ E との関連も認められたという。また 2 編では、拡張期血圧が関連すると報告されている。一部の報告では、この傾向は降圧療法を受けていない男性で顕著であるとされている。一方、MCI を対象とした 1 編のみ関連がなかったという。これらのことから中年期から長期にわたって持続する高血圧症、特に無治療な場合は、その後の認知機能障害をもたらす可能性があるとしている。

中年期の血圧と老年期認知症 (AD) に関して調べた縦断研究では、5 編のうち 4 編で関連すると報告され、病理学的に検討されている Honolulu-Asia aging study では中年期の血圧と神経原線維変化、老人斑の数、海馬の萎縮が関連するという。

以上まとめると、認知機能低下は中年期の高血圧および老年期の低血圧であり、認知症に関しては中年期の高血圧が関連する可能性が高いと思われる。

## 2. 降圧療法と認知症

前述の Qiu ら<sup>23)</sup>は降圧療法との関連についてもまとめているが、まず地域住民研究の結果から考察すると、適切な降圧薬の使用は認知機能によい効果がある可能性があるという。また認知症との関連に関しては、降圧薬を用いた無作為化二重盲検の大規模比較試験として 4 編の研究を挙げている。次にその 4 編に関して簡単に特徴を紹介する。

### 1) SHEP 試験 (the Systolic Hypertention in the Elderly Program)<sup>24)</sup>

60 歳以上で血圧が 160~219/ $<$ 90 mmHg の 4,736 症例を対象に、サイアザイド系利尿薬を投与して 4.5 年追跡調査がなされた。その結果、脳梗塞と心血管系のイベントの発生率は減少するが、認知機能は両群間で有意差は認められなかったという。

### 2) Syst-Eur 試験 (Systolic Hypertention in Europe)<sup>25)</sup>

60 歳以上で血圧が 160~219/ $<$ 95 mmHg の認知症のない高齢高血圧症患者 2,418 症例に対して降圧薬として Ca 拮抗薬のニトレンジピンを投与して調査している。その結果、認知症の発症率は実薬群で対照群の半分であった。そして、その後さらに 2 年間追跡調査をして続報がなされ、同様の結果

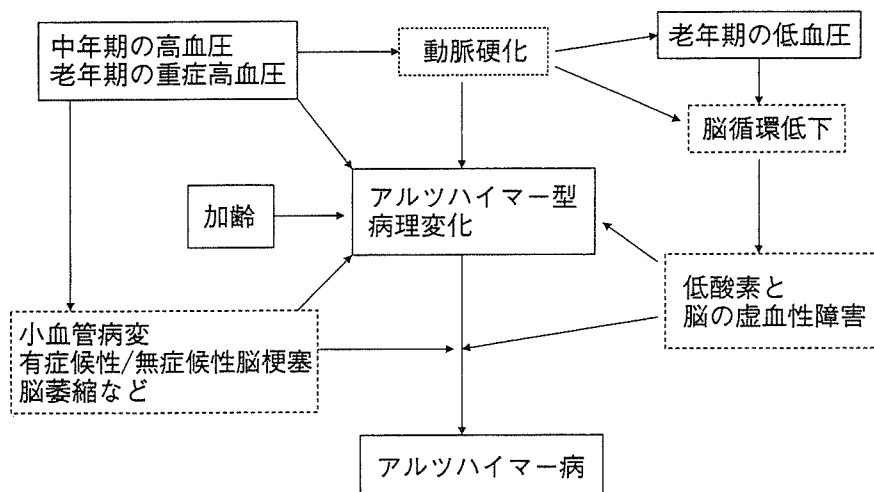


図 4 中年期の高血圧と老年期の低血圧がアルツハイマー病に及ぼす影響  
(文献 23 より引用)

であった。認知症のうち 2/3 は AD であり，降圧の AD に及ぼす影響が示唆された報告である。

3) PROGRESS 試験 (Perindopril Protection against Recurrence Stroke Study)<sup>26)</sup>

過去 5 年以内に脳血管障害 (脳梗塞, 脳出血) を有する 6,105 症例を対象に, 実薬群は ACE 阻害薬のペリンドプリルを投与し 3.9 年間追跡調査した。その結果, 認知症の発症には影響を認めなかったが, 脳血管障害再発例において認知機能の改善が報告されており, 降圧治療による間接的な効果と考えられる。

4) SCOPE 試験 (Study on COgnitive and Prognosis in the Elderly)<sup>27)</sup>

認知症のない (MMSE > 23) 70~89 歳の軽症から中等症の高血圧症 (160~170 および/あるいは 90~99 mmHg) 患者 4,937 症例にカンデサルタンが投与されたが, MMSE が 24~28 点の群と 29, 30 点の 2 群に分けて評価したところ, MMSE 低値群でその低下が抑制されたという。

以上, 最近までの血圧および降圧薬と認知機能, 認知症に関する大規模臨床研究の結果を総括すると, Qiu ら<sup>23)</sup>は以下のように推論している。

すなわち種々の論文を通して, ある一定の傾向が必ず認められるものとして, 中年期の高血圧が老年期の認知機能の低下あるいは認知症 (AD) の危険因子と考えられるという。またそれよりエビデンスとしては劣るが, 高齢者の高血圧 (特に収縮期血圧が 180 mmHg を超える重症なもの) は認知症の危険因子であり, また高齢者の低血圧も認知機能の低下に影響すると考えられる。このメカニズムとして, Qiu らは図 4 のような仮説を提唱している。それでは中年期の高血圧や老年期の高血圧は動脈硬化を介して, AD の病理に影響

響を及ぼし、また老年期の低血圧は前述の動脈硬化の影響のもと脳循環の低下から脳の低酸素、虚血性の脳障害を介してAD病理に影響するとしている。そしてそれらが臨床的な認知症やADの発症に影響しているという。

次に認知機能の改善を降圧薬の種類で検討してみると、サイアザイド系の利尿薬、プロプラノロール、アテノロールなどの $\beta$ 遮断薬などには認知機能への影響は基本的に乏しく、Ca拮抗薬のニフェジピンは認知機能を悪化させることが知られているが、その他のものは一般に改善するとされている。ACE阻害薬では、カプトプリル、エナラプリル、リシノプリル、ペリンドプリル、アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)ではカンデサルタン、ロサルタンが認知機能により影響を及ぼすことが確認されている。

降圧薬と認知症に関しては、降圧だけではなく降圧薬そのものの薬理作用を指摘する考えもあり、そのメカニズムはいまだ解明されていない。前述したようにADの発症には血管因子との関連が考えられており、Qiuらのように単なる降圧がADの改善につながっている可能性は大きいと思われるが、それ以外の可能性も否定できない。今後のさらなる解析が待たれるところである。

## 高脂血症

### 1. 高脂血症とアルツハイマー病

中枢神経系はヒトの臓器のなかで最もコレステロールを豊富に含んでいる。また、コレステロールは細胞膜の必須構成要素であり、神経系においては神経細胞の形成や機能の発達、また、その維持に極めて重要な役割を果たしている。コレステロールの脳内での代謝は、その合成、貯蔵、輸送、排泄はすべて独自に行われている。血液脳関門により末梢の血液循環と中枢神経系は直接的なコレステロールの輸送において分けられ、脳内から排泄されるコレステロールは24 S-hydroxycholesterolとなり、血中から脳内に取り込まれる時は27-hydroxycholesterolの形をとる。AD患者では脳内での代謝の亢進を反映し、髄液中の24 S-hydroxycholesterolが増加しているが、晩期になると低下すると報告されている。このため血漿中の24 S-hydroxycholesterol濃度、あるいは髄液中でのその27-hydroxycholesterolとの比はバイオマーカーとなる可能性が指摘されている。コレステロールは細胞膜内に存在し、アミロイド前駆体蛋白(APP)、 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ -セクレターゼは細胞膜上のlipid raftに存在することからコレステロールはそれらの酵素に影響し、それによりAPPからA $\beta$ の産生に影響すると考えられている<sup>28)</sup>。またこのような部位にはGM1ガングリオシドも豊富に存在し、コレステロールが増加するとGM1ガングリオシドと結合しやすくなり、この結合によりGM1-A $\beta$ がseedとなり、A $\beta$ の重合が生じるという仮説が提唱されている<sup>29)</sup>。動物

実験ではコレステロール過剰摂取による高コレステロール血症は A $\beta$  沈着を促進し、抗コレステロール薬はそれを改善するという<sup>30)</sup>。

以上のように、コレステロールは中枢神経系に必須の物質であるが、AD の危険因子としての研究と、その合成阻害薬による AD 治療薬としての可能性などが指摘され基礎、臨床両面から研究がなされている。

## 2. アルツハイマー病と血清コレステロール

AD 患者における血清コレステロール値は種々の研究において、AD との関連があるとする報告が認められる。Kivipelto ら<sup>31)</sup>は、1,449 名の地域住民における平均 21 年前の中年期での高コレステロール血症が、老年期での MCI 発症 (82 症例) の危険因子になると指摘し、さらにそれが AD の発症にも関与していることを指摘している<sup>32)</sup>。また最近の論文では、中年期の肥満が AD の危険度を増加させると報告している<sup>33)</sup>。しかし、その後 Reitz ら<sup>34)</sup>は、4,316 名の前向き地域住民コホート研究の結果、種々の背景因子、アポ E、心血管系の危険因子を合わせると、総コレステロール値の高い人ほど AD にはなりにくいという結果であったと報告している。また Li ら<sup>35)</sup>は、2,356 名を対象とした地域住民コホート研究で、老年期のコレステロール、高比重リポ蛋白 (HDL) コレステロールの値で 4 群に分けて、最もコレステロールの低い群、最も HDL コレステロールの高い群を対照として他の 3 群と認知症あるいは AD になる危険度を比較したが、有意差はなかったという。また、アポ E  $\epsilon$ 4 の有無で比較したが関係はなかったという。以上より、AD と血清コレステロールとの関連に関しても前述の高血圧症のようにそれらの因子が中年期のものか、老年期のものかに分けて比較研究する必要があると思われる。次にコレステロール代謝に関連する蛋白と AD との関連について述べる<sup>28)</sup>。

### 1) アポ E

アポ E は 19 番染色体に位置し、299 のアミノ酸よりなる蛋白で  $\epsilon$ 2, 3, 4 と 3 つのアイソフォームが存在する。このアポ E が老人斑に沈着していることが Namba らにより報告され、その後、家族性のみならず孤発性の AD の危険因子となることが報告され現在では  $\epsilon$ 4 をヘテロさらにはホモで持つほどリスクが高くなることが広く認められている。

### 2) CYP46A1

Cholesterol 24 hydroxylase をコードする遺伝子の *CYP46* の遺伝子多型が AD 発症の危険因子となるかどうかについては、イントロン 2 の TT genotype が AD の危険因子となるとする報告がある。またアポ E  $\epsilon$ 4 とより関連するという。しかし一方で関連しないとする報告も認められ、一定していない。

### 3) ABCA1

コレステロール流出ポンプとしての作用のある ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) のハプロタイプの 1,750 症例の解析の結果、早発

性、晩発性 AD とともに危険因子となることが報告されたが、その後否定的な報告もあり一定した見解は得られていない。

### 3. アルツハイマー病とスタチン

コレステロールと AD との関連から、高脂血症薬であるスタチンと AD との関連に関する研究が近年なされている。基礎実験としては培養細胞を用いて、スタチン投与で  $\alpha$ -セクレターゼ活性が増加し、細胞外の A $\beta$  濃度が減少する<sup>36)</sup>ことや、動物実験ではモルモットにシンバスタチンを投与すると脳内と脳脊髄液中の A $\beta$  が低下し、投与を中止すると A $\beta$  のレベルが元に戻るとする<sup>37)</sup>報告がある。以上のように、基礎実験データでは、スタチン投与は AD 予防の効果がある可能性が示唆されている。また APP トランスジェニックマウスにスタチンではないコレステロール降下薬を投与すると脳内の A $\beta$  量が減少するとする報告もある<sup>38)</sup>。このため、スタチン系以外でも同様の効果が期待できるのかもしれない。一方、ヒトを対象とした症例研究としては、スタチンをはじめとする高脂血症薬の投与は、AD の発症予防効果があるとする報告が当初なされた<sup>39,40)</sup>が、その後の大規模無作為化二重盲検試験ではプラバスタチン、シンバスタチンともに影響しないとする報告がされ<sup>41,42)</sup>、その後も否定的な報告が認められる<sup>43)</sup>。

以上のように、コレステロールと AD、スタチンと AD、ともにその関連はいまだ明らかではなく、今後の研究が重要であると思われる。

## 骨疾患

骨疾患と AD に関しては、AD 患者では骨折、特に大腿骨の骨折の頻度が有意に高いことが報告され、機能的な回復も AD 患者では悪い。また認知症患者では、大腿骨の骨折後 6 カ月以内の死亡率も高いことが、報告されている<sup>44)</sup>。一方、AD の危険因子の 1 つであるアポ E の  $\epsilon 4$  は、骨折ならびに骨粗鬆症と関連があるとする報告がなされている<sup>45)</sup>。この点からは AD と骨粗鬆症との関連も示唆されるが、AD 患者で骨密度が明らかに低下しているかどうかについてはいまだ定かではない。しかし、施設入所中の AD 患者では、日光を浴びることが少ないためにビタミン D<sub>3</sub> が低下し、骨量が減少したり、また AD の女性患者ではビタミン K の減少と骨量の減少が認められる<sup>46)</sup>といった報告もある。しかし、これらは AD そのものとの関連というより、認知症になってしまったための生活環境の変化がもたらすものである可能性がある。また、前述の AD 患者で骨折が多いのも同様の関連である可能性が高いと思われる。

以前より、エストロゲンが AD の治療薬として報告されているが、最近、骨粗鬆症の治療薬として開発されたエストロゲン受容体調節薬のラロキシ

フェンに AD の予防薬としての効果が注目されている。Yaffe ら<sup>47)</sup>は 5,386 症例の認知機能が正常な女性に対して無作為化試験にて検討を行ったところ、ラロキシフェン 120 mg を投与された患者で MCI, AD とともに有意に発症頻度が抑制されたという。今後の追試に期待されることである。

## 歯牙疾患

口腔機能と認知症に関しては、噛むことが脳に好影響を与えるとする考え方があり、歯牙の喪失は認知症の危険因子になると考えられている。近藤ら<sup>48)</sup>が 1990 年、世界保健機関 (WHO) と米国国立老化研究所 (NIC) と EC の認知症研究グループとで行ったメタアナリシスの研究報告で、歯牙の喪失は認知症の危険因子であると報告している。これは歯牙の喪失が咀嚼機能に影響を与え、また噛むという動作自体、歯・舌・下顎などからの感覚刺激が脳に影響を与え、それらが低下するため認知機能の低下をもたらすとするものである。

これを検証するために老化促進マウスを用いた実験では、上顎臼歯の切削、抜歯あるいは咬筋神経を切断するといった処置を行い咀嚼不全状態にした群で、モーリス水迷路空間学習試験を行った結果、対照群に比し障害が認められ、咀嚼不全モデルでは学習記憶が障害されている可能性が指摘されている。またそれらの咀嚼不全モデルマウスの脳内海馬で Fos 発現細胞数が対照群より有意に少ないことが報告されている。また同グループは、咀嚼不全処置を行った老齢マウスでは脳内アセチルコリン (Ach) 遊離の減少、コリンアセチルトランスフェラーゼ活性の低下していることを報告している<sup>49)</sup>。また Kato ら<sup>50)</sup>もラットを用いて歯牙喪失群で、放射状迷路学習試験での成績の低下、大脳皮質の Ach 遊離量が減少していると報告している。

ヒトでの検討では咀嚼の脳活動への影響を検討するため、機能的 MRI を用いてガムベースを噛んだ時の変化を報告している。その結果、大脳皮質の感覚運動野、小脳、視床、補足運動野などに活動性の上昇が認められたという。そして高齢者でも同様の実験を行った結果、さらに右の前頭前野が賦活されることを示している。また認知課題を提示する場合、チューイング後の方が、脳の活動度の上昇は高かったという<sup>49)</sup>。以上のことは咀嚼の重要性を示唆するものである。

また AD を含む認知症患者で、義歯の数と認知機能と日常生活動作 (ADL) を比較した研究では、上下 2 本以上の義歯をしている患者の方が、歯のない患者と比較して、2 年後の ADL の低下が抑制されたという。AD 患者と血管性認知症患者の残存歯牙数を調査した研究では AD 患者群で有意に少なかったとする報告や、歯科治療後に ADL が改善したという報告などがある。

しかし多数例でのコントロールスタディがないため、今後の検討が待たれ



るところである。

ADは高齢社会において最も頻度の高い認知症性疾患となっている。また食生活の変化からわが国においても高血圧症、糖尿病、高脂血症などの生活習慣病の頻度が多くなっている。これらは中年期から認められ、それらが老年期になってADの発症に影響する可能性が示唆されてきている。今後はADもその予防のために、生活習慣病の1つとして認識されなければならないと考えられる。

(嶋田 裕之)

#### 文献

- 1) Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, et al : Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. the Nun study. JAMA 277 : 813-817, 1997
- 2) Honig LS, Tang MX, Albert S, et al : Stroke and the risk of Alzheimer disease. Arch Neurol 60 : 1707-1712, 2003
- 3) Skoog I : Vascular aspects in Alzheimer's disease. J Neural Transm Suppl 59 : 37-43, 2000
- 4) Kalaria RN : Vascular factors in Alzheimer's disease. Int Psychogeriatr 15(Suppl 1) : 47-52, 2003
- 5) Elias PK, Elias MF, D'Agostino RB, et al : NIDDM and blood pressure as risk factors for poor cognitive performance. the Framingham study. Diabetes Care 20 : 1388-1395, 1997
- 6) Strachan MW, Deary IJ, Ewing FM, et al : Is type II diabetes associated with an increased risk of cognitive dysfunction? A critical review of published studies. Diabetes Care 20 : 438-445, 1997
- 7) Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, et al : Diabetes mellitus and the risk of dementia : the Rotterdam study. Neurology 53 : 1937-1942, 1999
- 8) Austin EJ, Deary IJ : Effects of repeated hypoglycemia on cognitive function : a psychometrically validated reanalysis of the diabetes control and complications trial data. Diabetes Care 22 : 1273-1277, 1999
- 9) Worrall GJ, Chaulk PC, Moulton N : Cognitive function and glycosylated hemoglobin in older patients with type II diabetes. J Diabetes Complications 10 : 320-324, 1996
- 10) 鮎谷佳和, 滝沢 哲 : 中枢神経障害. (松岡健平, ほか編 : 糖尿病性神経障害 : ポリオール代謝と最近の進歩), 東京, 現代医療社, 2001, pp 175-185
- 11) Vanhanen M, Koivisto K, Kuusisto J, et al : Cognitive function in an elderly population with persistent impaired glucose tolerance. Diabetes Care 21 : 398-402, 1998
- 12) van den Berg E, Kessels RP, de Haan EH, et al : Mild impairments in cognition in patients with type 2 diabetes mellitus : the use of the concepts MCI and CIND. J Neurol Neurosurg Psychiatry 76 : 1466-1467, 2005
- 13) Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, et al : Risk of dementia in diabetes mellitus : a systematic review. Lancet Neurol 5 : 64-74, 2006
- 14) Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, et al : Incidence and risk factors of

- vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population : the Hisayama study. *Neurology* 45 : 1161-1168, 1995
- 15) Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ : Honolulu-Asia Aging study. type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies : the Honolulu-Asia Aging study. *Diabetes* 51 : 1256-1262, 2002
  - 16) Yamada M, Kasagi F, Sasaki H, et al : Association between dementia and midlife risk factors : the radiation effects research foundation adult health study. *J Am Geriatr Soc* 51 : 410-414, 2003
  - 17) Craft S, Watson GS : Insulin and neurodegenerative disease : shared and specific mechanisms. *Lancet Neurol* 3 : 169-178, 2004
  - 18) Steen E, Terry BM, Rivera EJ, et al : Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease—is this type 3 diabetes? *J Alzheimers Dis* 7 : 63-80, 2005
  - 19) Heitner J, Dickson D : Diabetics do not have increased Alzheimer-type pathology compared with age-matched control subjects. a retrospective postmortem immunocytochemical and histofluorescent study. *Neurology* 49 : 1306-1311, 1997
  - 20) Beeri MS, Silverman JM, Davis KL, et al : Type 2 diabetes is negatively associated with Alzheimer's disease neuropathology. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 60 : 471-475, 2005
  - 21) Biessels GJ, De Leeuw FE, Lindeboom J, et al : Increased cortical atrophy in patients with Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77 : 304-307, 2006
  - 22) de la Torre JC : Is Alzheimer's disease a neurodegenerative or a vascular disorder? data, dogma, and dialectics. *Lancet Neurol* 3 : 184-190, 2004
  - 23) Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L : The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol* 4 : 487-499, 2005
  - 24) SHEP cooperative research group : Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 265 : 3255-3264, 1991
  - 25) Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al : Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 352 : 1347-1351, 1998
  - 26) Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al : PROGRESS collaborative group. effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 163 : 1069-1075, 2003
  - 27) Skoog I, Lithell H, Hansson L, et al : SCOPE study group. effect of baseline cognitive function and antihypertensive treatment on cognitive and cardiovascular outcomes : Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *Am J Hypertens* 18 : 1052-1059, 2005
  - 28) Shobab LA, Hsiung GY, Feldman HH : Cholesterol in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 4 : 841-852, 2005
  - 29) Kakio A, Nishimoto S, Yanagisawa K, et al : Interactions of amyloid beta-protein with various gangliosides in raft-likemembranes : impor-

- tance of GM1 ganglioside-bound form as an endogenous seed for Alzheimer amyloid. *Biochemistry* 41 : 7385-7390, 2002
- 30) Refolo LM, Malester B, LaFrancois J, et al : Hypercholesterolemia accelerates the Alzheimer's amyloid pathology in a transgenic mouse model. *Neurobiol Dis* 7 : 321-331, 2000
  - 31) Kivipelto M, Helkala EL, Hanninen T, et al : Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment : a population-based study. *Neurology* 56 : 1683-1689, 2001
  - 32) Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, et al : Apolipoprotein E epsilon 4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease. *Ann Intern Med* 137 : 149-155, 2002
  - 33) Kivipelto M, Ngandu T, Fratiglioni L, et al : Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 62 : 1556-1560, 2005
  - 34) Reitz C, Tang MX, Luchsinger J, et al : Relation of plasma lipids to Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Neurol* 61 : 705-714, 2004
  - 35) Li G, Shofer JB, Kukull WA, et al : Serum cholesterol and risk of Alzheimer disease : a community-based cohort study. *Neurology* 65 : 1045-1050, 2005
  - 36) Parvathy S, Ehrlich M, Pedrini S, et al : Atorvastatin-induced activation of Alzheimer's alpha secretase is resistant to standard inhibitors of protein phosphorylation-regulated ectodomain shedding. *J Neurochem* 90 : 1005-1010, 2004
  - 37) Fassbender K, Simons M, Bergmann C, et al : Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease beta-amyloid peptides Abeta 42 and Abeta 40 in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 98 : 5856-5861, 2001
  - 38) Refolo LM, Pappolla MA, LaFrancois J, et al : A cholesterol-lowering drug reduces beta-amyloid pathology in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis* 8 : 890-899, 2001
  - 39) Jick H, Zornberg GL, Jick SS, et al : Statins and the risk of dementia. *Lancet* 356 : 1627-1631, 2000
  - 40) 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* 59 : 223-227, 2002
  - 41) Heart protection study collaborative group : MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 360 : 7-22, 2002
  - 42) Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al : PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER) : a randomised controlled trial. *Lancet* 360 : 1623-1630, 2002
  - 43) Li G, Higdon R, Kukull WA, et al : Statin therapy and risk of dementia in the elderly : a community-based prospective cohort study. *Neurology* 63 : 1624-1628, 2004

- 44) Nightingale S, Holmes J, Mason J, et al : Psychiatric illness and mortality after hip fracture. *Lancet* 357 : 1264-1265, 2001
- 45) Shiraki M, Shiraki Y, Aoki C, et al : Association of bone mineral density with apolipoprotein E phenotype. *J Bone Miner Res* 12 : 1438-1445, 1997
- 46) Sato Y, Honda Y, Hayashida N, et al : Vitamin K deficiency and osteopenia in elderly women with Alzheimer's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 86 : 576-581, 2005
- 47) Yaffe K, Krueger K, Cummings SR, et al : Effect of raloxifene on prevention of dementia and cognitive impairment in older women : the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) randomized trial. *Am J Psychiatry* 162 : 683-690, 2005
- 48) 近藤喜代太郎, 新野峰久, 志渡晃一, 他 : 老年期痴呆の発症要因—アルツハイマー病と血管性痴呆の比較 (予報)—厚生省痴呆疾患対策調査研究痴呆疾患の疫学と予防に関する研究, 平成元年 : 12-17, 1990
- 49) 藤田雅文, 渡邊和子, 小野塚実 : 咀嚼と痴呆. *THE BONE* 17 : 55-60, 2003
- 50) Kato T, Usami T, Noda Y, et al : The effect of the loss of molar teeth on spatial memory and acetylcholine release from the parietal cortex in aged rats. *Behav Brain Res* 83 : 239-242, 1997