トピックス VI. 生活習慣病と認知症：病態・予防と治療のUpdate（神経）

生活習慣病と認知症： 病態・予防と治療のUpdate （神経）

要 旨

糖尿病，高血圧ならびに肥満等の生活習慣病は，特に中年期において認知症の危険因子となることが知られる．生活習慣病は，脳血管障害を介して認知症の病態を促進するほか，Alzheimer病では，インスリン抵抗性等の要因も複合的に病態に関連すると考えられる．生活習慣病に関連する個々の危険因子への介入研究では，認知症に対する予防的効果のエビデンスは不十分であるが，多角的な介入が有効である可能性が示唆されている．

〔日内会誌 108：701～707，2019〕

佐野 俊春

若林 朋子

岩坪 威

Key words 認知症，生活習慣病，Alzheimer病，糖尿病，高血圧

はじめに

高齢化の進展に伴い，認知症患者数は増加の一途をたどっており，その対策は急務である．全世界の認知症発症に対する，修正可能な危険因子全体の人口寄与割合は約35%と推計されている（表1）¹⁾．つまり，認知症の約3分の1は，介入により予防できる可能性があると期待される．多くの疫学研究により，生活習慣病が認知症の危険因子であることが示されてきた．そこで，本稿では，生活習慣病と認知症の関連

について，疫学研究の結果や背景にある病態を解説し，代謝異常に対する介入を通じた認知症予防の可能性を考察する．参考文献の一部は稿末の表2にまとめた（以降，表2の文献参考箇所については，本文中でSを付けて文献番号を記載した）．

東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野

Multidisciplinary Aspect of Metabo-endocrine Disorders. Topics：VI. Lifestyle diseases and dementia：update on pathophysiology, prevention, and treatment.

Toshiharu Sano, Tomoko Wakabayashi and Takeshi Iwatsubo：Department of Neuropathology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Japan.

4) 肥満

肥満の認知症に対する影響も年齢により異なる^{4,6,8)}。中年期の肥満は、認知症やADのリスク増加と有意に関連することが前向き研究を対象とした複数のSR・MAで示されている^{8,S14~S16)}。一方で、老年期の肥満は、認知症のリスク低下と関連する^{8,S16)}。

2. 生活習慣病と認知症をつなぐメカニズム

1) 血管性認知症

VaDの主要な病型は、心不全等による低灌流や脳出血に起因するもののほか、主幹動脈の梗塞性病変により、主に大脳皮質領域に障害を呈する大血管病、穿通枝動脈が分布する基底核や視床、橋等に障害を呈する小血管病に大別できる。高血圧、糖尿病、脂質異常症は、いずれも循環器異常の促進因子であり、主幹動脈や穿通枝起始部におけるアテローム硬化性病変形成の背景となる。また、特に高血圧は脳出血のリスクであり、穿通枝動脈における内膜障害や平滑筋の変性、膠原線維増生による閉塞がもたらす多発性ラクナ梗塞や、白質領域の小動脈硬化による白質変性の要因ともなる。これらの脳血管病変は、虚血や血液脳関門(blood-brain barrier: BBB)の破綻による血液中成分漏出等により神経細胞を傷害し、白質領域においては、脱髄やグリオシスを伴う軸索障害を導くことで、脳機能低下をもたらす。

2) Alzheimer病

生活習慣病がAD発症リスクを高める分子機序は複数想定されるが、その1つとしても、脳血管障害が挙げられる。脳血管病変に伴う神経細胞の傷害は、ADの認知機能障害の発症閾値を低下させると考えられる。さらに、脳血管障害は、AD病態形成へも影響し得る。AD病態の本質

として、神経細胞から分泌されたアミロイド β (amyloid β : A β) が凝集・線維化し、老人斑として脳実質に蓄積する過程が重要である^{S17)}。ADの大部分を占める孤発例においては、A β 代謝の低下がアミロイド線維形成の背景にあると推定される。A β の代謝経路には、分解酵素やグリア細胞による除去に加え、BBBにおける輸送を介した末梢循環への排出や、脳動脈周囲を伝うperivascular drainage、脳間質から静脈の血管周囲腔へ向かうglymphatic pathway等、脳間質液-脳脊髄液の排出経路の寄与が提唱されている^{S18)}。いずれの脳外排出経路についても分子機序の全容は未解明であるが、脳血管病変は血管を介した物質移動や拍動依存的なフローの障害につながり、A β 代謝を阻害する可能性がある。また、VaDの一病型であり、ADに高頻度に併発するA β 型の脳アミロイド血管症も、これら排出経路となる脳血管を主要な病変部位としており、脳血管障害と相乗的に作用する可能性がある。

糖尿病とADを関連付ける分子病態として、インスリン抵抗性も注目されている。AD患者脳におけるインスリンシグナル分子の発現や活性の低下を示唆する知見に基づき、ADを“脳の糖尿病・3型糖尿病”と捉える説がある^{S19)}。すなわち、インスリンシグナルの異常は両疾患に共通の病態であり、AD発症のリスクとなり得る。インスリンは、脳においてシナプス可塑性への関与が示唆されることから、そのシグナル異常は神経機能障害をもたらす可能性がある。また、ADモデルマウスに対する肥満・インスリン抵抗性の誘発はアミロイド蓄積を増加させることから、A β の凝集促進に作用する可能性も提唱されている。認知機能障害と密接に関わる病理変化であるタウの蓄積との関連についても、インスリンシグナル異常はタウのリン酸化を促進するとの報告もある。さらには、インスリン抵抗性の成因として、肥満に伴う脂肪組織や肝臓における慢性炎症・ストレスシグナルの亢進が知られるが、ADの病態形成においても、慢性的な

患者の特徴・健康状態		カテゴリーⅠ		カテゴリーⅡ	カテゴリーⅢ
		①認知機能正常 かつ ②ADL自立		①MCI～軽度認知症 または ②手段的ADL低下 基本的ADL自立	①中等度以上の認知症 または ②基本的ADL低下 または ③多くの併存疾患や 機能障害
重症低血糖が 危惧される 薬剤の使用 (インスリン製剤, SU薬, グリニド薬 など)	なし	7.0%未満 (場合により6.0%未満や 8.0%未満)		7.0%未満 (場合により6.0%未満や 8.0%未満)	8.0%未満 (場合により8.5%未満)
	あり	65歳～74歳 7.5%未満 (下限6.5%)	75歳以上 8.0%未満 (下限7.0%)	8.0%未満 (下限7.0%)	8.5%未満 (下限7.5%)

図 高齢者糖尿病の血糖コントロール目標 (HbA1c値) (文献3より引用・一部改変)

脳内の炎症の寄与が示唆されており、共通の分子病態としてリスクの1つとなる可能性が考えられる⁹⁾。

脂質代謝については、後述するスタチンのAD発症への予防的効果の報告や、コレステロール代謝を司るアポリポタンパクE (apolipoprotein E: ApoE) のε 4アレルがADの強力な遺伝的危険因子であること等から、AD病態に及ぼす影響が注目されてきた^{S20)}。脳内のApoEは、Aβの凝集や代謝に影響を及ぼす可能性が示唆されている。しかし、脂質異常症という観点からは、中枢と末梢のコレステロール代謝経路は互いに独立しており、血中コレステロールの変動が脳に及ぼす影響は限定的と考えられる。

3. 代謝異常に対する介入を通じた認知症の予防と治療

1) 糖尿病の管理

糖尿病は認知症の危険因子であるが、厳格な血糖管理により、認知症発症を抑制できるであろうか。2型糖尿病患者を対象としたACCORD-MIND (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Memory in Diabetes Study) 試験では、

標準治療群（目標HbA1c 7～7.9%）と比べ、強化治療群（目標HbA1c 6%未満）では、介入40カ月後の脳容積が大きかったものの、認知機能に対する効果に有意な差はなかった^{S21)}。ランダム化比較試験（randomized controlled trial：RCT）のMAでも、標準治療と強化治療との間で認知機能低下の程度に有意な差はなく^{S22)}、コクランレビューでも同様の結論であった^{S23)}。認知機能をエンドポイントに含めた糖尿病管理の大規模RCTが少ないこともあり、現時点では、厳格な管理が認知症発症予防に有効であるかどうかは明らかでない³⁾。

血糖管理の観点では、重症低血糖発作を経験した患者の認知症発症リスクは有意に高く、また、認知症患者は重症低血糖発作のリスクが高い^{S24～S25}）。重症低血糖と認知症は相互に影響し合い、悪循環に陥る可能性もあり、低血糖を起こさない管理が重要である。高齢者の糖尿病の管理に関しては、日本糖尿病学会と日本老年医学会の合同委員会から血糖コントロール目標が発表されている（図）³⁾。治療目標は、患者の特徴・健康状態や重症低血糖リスクに基づいて個別に設定するように推奨されている。

2) 糖尿病治療薬

インスリン抵抗性がAD病態に関与する可能性から、糖尿病治療薬のADへの応用が試みられている。ADに対するインスリン経鼻投与では、軽度認知障害 (mild cognitive impairment : MCI) と軽度～中等度AD患者を対象とした第II相試験で、4カ月間の投与により認知機能に有意な効果がみられた^{S26)}。インスリン抵抗性改善薬のチアゾリジン系抗糖尿病薬とメトホルミンは、観察研究のMAで認知症発症に対する保護的な作用が示唆された^{S27)}。しかし、ロシグリタゾン (日本では未承認) は、軽度～中等度AD患者を対象とした第III相試験で、認知機能に対する有効性が示せなかった^{S28～S29)}。AD発症リスクが高い認知機能正常者を対象とした、ピオグリタゾンの第III相試験 (NCT01931566) は、有効性不十分のため中止となった。メトホルミンは、MCIまたは早期AD患者を対象とした少数症例の臨床試験で、一部の認知機能に改善が認められたが^{S30)}、現在進行中の第III相試験はない。その他、AD患者を対象とした、GLP-1 (glucagon-like peptide-1) 受容体作動薬であるリラグルチドの第II相試験 (NCT01843075) が進行中であり、今後の進展が待たれる。

3) 血圧の管理

降圧薬による認知症発症抑制効果については、試験毎に開始時の対象者の年齢や認知機能が異なるためか、大規模RCTで一定した結果が得られず、大規模RCTのSR・MAの結果でも一定の結論には至っていない^{5, S31～S32)}。また、認知症の高齢高血圧患者における降圧薬の認知機能への影響についても、RCTのSRでは有用性を示す十分な根拠はなかった^{S33)}。Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe) 試験^{S34)}をはじめ、認知症発症や認知機能低下に対して、降圧薬が有意な抑制効果を示した研究もあるため、今後の臨床的エビデンスの集積に期待したい。

その一方で、複数の縦断研究において、老年期の低血圧が認知症やAD発症と有意に関連するほか^{S6)}、降圧薬治療中の認知症やMCIの高齢者では、日中血圧が低いと認知機能低下の進行が有意に速いという報告もある^{S35)}。このように、過降圧は認知機能を低下させる可能性があるため、注意を要する。

4) 脂質異常症の管理

スタチン治療による認知症発症抑制効果は、複数の観察研究のほか、前向きコホート研究のMAでも有意な関連が示されているが^{S36)}、RCTでは抑制効果が示されていない。コクランレビューでは、血管障害高リスク患者を対象とした2件の大規模RCTが分析され、高齢者におけるスタチン投与は認知症発症や認知機能低下を防がないと結論づけている^{S37)}。VaD発症のみを対象とした観察研究のMAでは、スタチン投与は発症と関連しなかった^{S38)}。また、AD患者へのスタチン投与については、コクランレビューにおける4件のRCTのMAの結果、認知機能低下に対する有意な効果は認められなかった^{S39)}。高齢で開始するスタチン治療の認知症予防効果やAD治療効果は否定的である^{7, S40)}。

5) 運動

多数の前向き研究や複数のSR・MAにおいて、高い身体活動量が認知症・認知機能低下のリスク減少と有意に関連すると示されており^{2, 6, 8, S41～S43)}、MCIや認知症患者を対象として、運動の認知機能に対する有効性を示したRCTも複数ある。しかし、コクランレビューでは、MAの結果、認知症患者の認知機能に対する有効性を示すエビデンスはないと結論付けている^{S44)}。RCTのSRやMAが他にもあるが、結論が一定しない。現時点では、明確なエビデンスはないものの、効果を示す報告もみられるため、今後の検証に期待したい。

験では、多領域に亘る介入（栄養指導、運動、認知機能訓練、身体測定と生活指導による血管リスク管理）を2年間行うことで、対照群に比して認知機能低下が有意に抑制された⁵⁰⁾。生活習慣に対する多角的な介入が認知機能低下に対して有効であることを示唆する成果として注目される。

おわりに

生活習慣病と認知症の関連について、疫学研究の結果や背景にある病態を述べた。画像診断技術の進歩に伴い、ADでは認知症発症に至る10～20年も前から、A β 蓄積が開始することがわかってきた。また、糖尿病、高血圧、脂質異常症ならびに肥満の認知症に対する影響は、老年期よりも中年期の方が大きい⁴⁾。これらを鑑み

ると、認知症予防における各危険因子に対する治療においては、認知症の早期病理過程への効果あるいは長期の累積的な効果が重要かもしれない。その場合、これまでのRCTで有効性が示せなかった原因は介入期間や時期の問題にあった可能性も考えられる。中年期の生活習慣病の治療は、認知症予防の観点からも重要であろう。一方で、高齢者では、低血糖や過降圧が認知機能を悪化させるリスクがあることにも注意し、患者背景に応じた適切な目標設定を心掛けたい。また、生活習慣への介入にあたっては、単一の因子のみに注目するのではなく、複数因子に対して多角的に介入するアプローチが重要となると考えられる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Livingston G, et al : Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet* 390 : 2673–2734, 2017.
- 2) 「認知症疾患診療ガイドライン」作成委員会編：認知症疾患診療ガイドライン2017. 医学書院，東京，2017, 118–138.
- 3) 日本老年医学会・日本糖尿病学会編・著：高齢者糖尿病診療ガイドライン2017. 南江堂，東京，2017, 33–48.
- 4) Kloppenborg RP, et al : Diabetes and other vascular risk factors for dementia : which factor matters most? A systematic review. *Eur J Pharmacol* 585 : 97–108, 2008.
- 5) 日本老年医学会「高齢者の生活習慣病管理ガイドライン」作成ワーキング：高齢者高血圧診療ガイドライン2017. *日老医誌* 54 : 236–298, 2017.
- 6) Barnes DE, Yaffe K : The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol* 10 : 819–828, 2011.
- 7) 日本老年医学会「高齢者の生活習慣病管理ガイドライン」作成ワーキング：高齢者脂質異常症診療ガイドライン2017. *日老医誌* 54 : 467–490, 2017.
- 8) Baumgart M, et al : Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia : A population-based perspective. *Alzheimers Dement* 11 : 718–726, 2015.
- 9) Wakabayashi T, et al : Differential effects of diet- and genetically-induced brain insulin resistance on amyloid pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*, 2019 (in press).