
第4章 各論 2 認知症の予防

1. 危険因子

桜美林大学 老年学総合研究所 所長
国立長寿医療研究センター 理事長特任補佐
鈴木 隆雄



I. はじめに (認知症の危険因子と予防戦略)

認知症は加齢に伴って増加し、特に70歳以上では指数関数的に増加する。認知症では患者本人や家族の生活に大きく影響するとともに、社会保障費の視点からも、予防対策の具体的、標準的方法の確立が急がれている。予防対策確立のためには認知症に対する危険因子(Risk Factor: リスク)の明確化が必須となる。

一般的に予防対策は「一次予防」、「二次予防」、「三次予防」の3つのステージに割り付けられる。認知症発症の予防の視点からは「一次予防」および「二次予防」が重要である。「一次予防」は危険因子の出現していない時期にリスクを発生させないような予防対策であり、「二

次予防」では危険因子の出現した時期でのリスク削減あるいはリスク除去のための予防対策(すなわち発症を予防する対策)である。認知症、特に最も頻度の多いアルツハイマー病に対する根治的治療法は確立されておらず、現時点での一次予防対策は存在していない。これに対して脳血管障害型認知症については、若年期からの(発症以前の長年にわたる)生活習慣上の危険因子、たとえば高血圧、糖尿病、脂質異常症などを可能な限り予防することが有効な一次予防としての対策である。アルツハイマー型認知症に対する二次予防は最近特に重視されている。特に軽度認知障害の時期に発症遅延あるいは発症抑制を目的として、科学的根拠に基づいた適切な取り組みが最も重要な戦略と考えられている。

プロフィール
Takao Suzuki

1976年 札幌医科大学医学部卒 1982年 東京大学大学院理学系研究科博士課程修了 主な職歴 1990年 東京都老人総合研究所疫学研究室長 1995年 東京大学大学院生命科学専攻分野客員教授 1996年 東京都老人総合研究所疫学部長 2000年 同研究所副所長 2009年 国立長寿医療研究センター研究所長 2015年 桜美林大学老年学総合研究所所長、大学院教授、国立長寿医療研究センター理事長特任補佐 現在に至る 受賞 2000年 東京都知事賞 2008年 日本骨粗鬆症学会学術振興賞 2010年 遠山椿吉賞「健康予防医療大賞」ほか

II. 危険因子の同定

認知症の危険因子や保護因子の同定には、良質な縦断研究あるいはコホート研究、特に前向きコホート研究 (Prospective Cohort Study) が必要不可欠である。コホート研究によって得られた可能性の高い危険因子をターゲットとして、ランダム化試験を中心とする介入研究・実証研究によって最終的に危険因子の同定がなされると同時に予防対策の有効性についても確認されることになる。このような認知症の危険因子を概括すると、危険因子としては遺伝的因子、社会・経済的因子、生活習慣病関連因子、老年症候群等因子があげられ、高齢期においては生活習慣病の進行(結果)と老年症候群の出現による影響が強く関連する。一方、保護因子としては、高等教育(教育期間の長さ)、服薬管理、食事や運動、活動的なライフスタイルなどが重要であると報告されている¹⁾。

認知症、あるいはアルツハイマー型認知症に対する危険因子は単一の因子ではない。上述のように多数の危険因子が長い人生のさまざまな時期に關与している。最近、Lancetの“Dementia Commission from the Lancet journal”(認知症予防・介入・ケア委員会)の見解をまとめ、認知症に関して「生涯を通じて9つのリスク因子をコントロールし、脳の健康状態を改善できれば、認知症の35%は予防できる可能性がある」とする包括的レビューを報告している²⁾。この報告では認知症は小児期、中年期、高齢期の全ての時期のリスクが關与し、中でも現時点でわかっている少なくとも9つの「修正可能な」リスク因子として、人口寄与率(PAF;%)とともに図のようにまとめている(図1)。

示された修正可能なリスク因子のなかで、教育期間の長さあるいは教育歴が小児期(～成人期)の重要な因子として挙げられている。もちろん、教育歴(学歴)は、認知機能の発展に大いに寄与し、重要な予防因子であること

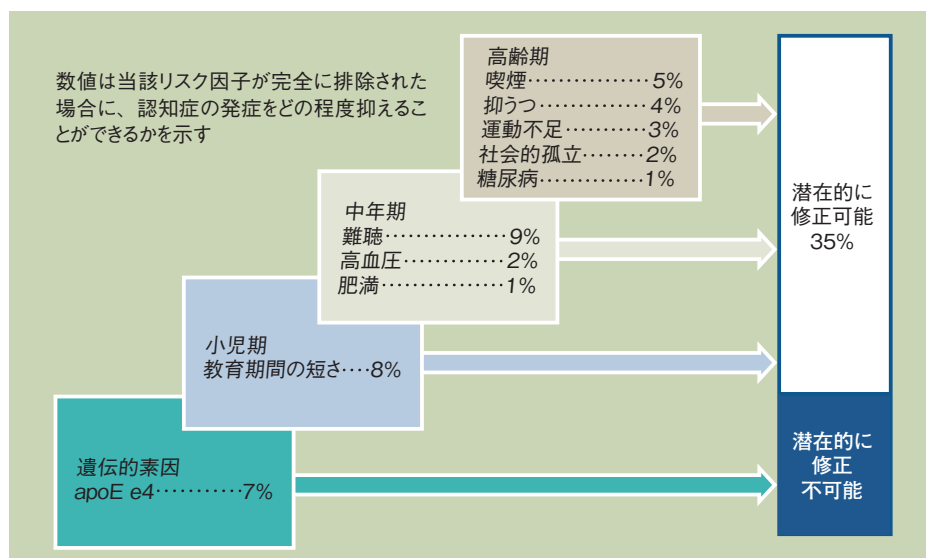


図1 認知症発症抑制へのリスク因子の寄与割合 (Livingston G, et al., 2017²⁾ より引用改変)

は間違いない。しかしこれは単に小児期から青年期にかけての教育歴のみならず、たとえ高齢期であってもさまざまな「学び」による認知機能の維持もまた重要な要因と考えられ、いわば「生涯教育」が認知症の発症や予防に大きな影響をもたらしている可能性は大きい。最近このような教育歴、特に集団における教育歴の変動が認知症有病率の変動に関係していることが欧米の比較的規模の大きなコホート研究から相次いで報告されている^{3,4)}。さらに、Lancetの委員会から報告された認知症発症の9個のリスク因子の中で、最も大きな人口寄与割合を示しているのは「難聴」(9%)である。難聴に関しては、これまでいくつかの欧米のコホート研究から難聴が認知機能低下のリスクであることが報告されていたが、わが国でも筆者らが実施していた老化に関する長期縦断研究(コホート研究:TMIG-LISA)からも難聴が認知機能低下の独立したリスクであることが明らかにされている。この研究は地域在宅高齢者482名(男性260名、女性222名)の2年間でのMMSEで測定された認知機能の低下のリスクを分析したものであるが⁵⁾、その結果、男性では年齢や低教育歴、生活機能障害などと並んで難聴もまた有意な独立した危険因子であることが示されている。おそらく、聴覚機能の衰えによって情報の聞き取りが不十分になることにより情報の記銘(確実に覚えること)が阻害され、認知機能の中核を担う記憶機能が低下しやすいことが考えられる。

一方、生活習慣病の関連では中年期の高血圧(2%)と高齢期の糖尿病(1%)が挙げられているが、特に糖尿病のリスク要因としての可能性はかなり低く推計されているように思われる。わが国では久山町研究から、糖尿病罹患の者では認知症発症リスクの高いことが報告さ

れ、病理学的な所見からも糖尿病患者での老人斑の出現と有意に関連すること、さらに糖尿病罹患では罹患の期間の長いほど海馬の萎縮が進行することなど、糖尿病の認知症リスクに対する重要性が報告されており^{6,7,8)}、今後より精度の高い寄与率の解明と同時に、日本人において認知症、特にアルツハイマー病発症に対する糖尿病や高血圧といった生活習慣病の関与の程度を明らかにしてゆく必要があると思われる。

Ⅲ. 認知症の危険因子としての軽度認知障害の重要性

認知症ではないが軽度な認知機能の低下を有する状態は、軽度認知障害(mild cognitive impairment:MCI)として知られ、認知症の前駆状態として危険因子あるいはハイリスク状態と考えられ、認知症予防の重要な時期として注目されている。Brodatyら(2013)の研究からMCI追跡2年の結果、MCIのサブタイプによって頻度は異なるものの、単領域の認知機能障害を示すMCIであれば30~40%の者が認知機能正常領域に改善・復帰していることが報告されている(図2)⁹⁾。

さらに最近、わが国においても4年間の追跡研究によるMCIから正常認知機能(NC)への逆転(復帰)の頻度が報告されている¹⁰⁾。これは65歳以上の地域在宅高齢者4,153名についてベースラインで認知機能を、正常(NC)、健忘型MCI(単領域:aMCIs)、非健忘型MCI(単領域:naMCIs)、健忘型MCI(多領域:aMCI_m)、非健忘型MCI(多領域:naMCI_m)、および包括的認知障害(Global Cognitive Impairment:GCI)の6つのカテゴリーに区分し、4年後の追跡調査において

それぞれのカテゴリーから認知機能正常へ復帰した頻度を調査したものである。結果は、aMCI: 38.7%、naMCI: 57.0%、aMCI_m: 25.7%、naMCI_m: 20.9%、GCI: 43.7%であったと報告された。さらに各カテゴリーからのアルツハイマー病の発症は、4.7%、4.5%、13.1%、20.6%、21.6%、14.3%と報告されている。それらのなかで統計的に有意であったのはnaMCI (hazard ratio HR: 2.18, 95%CI: 1.45-3.26)、aMCI_m (HR: 4.39, 95%CI: 2.06-9.39)、naMCI_m (HR: 3.60, 95%CI: 2.13-6.06)であった。GCIからの発症率は有意水準に届いていないことも示されている。したがって認知症を予防するためには、MCI、特に多領域でのMCIの段階での認知機能低下予防および機能改善のための取り組みが重要であることが示され、この戦略に関しては広くコンセンサスが得られているといえよう。

国立長寿医療研究センターのグループでは以前からMCI高齢者を対象として、有酸素運動に加え多重課題による脳（認知機能）賦活化プ

ログラムを中心とした運動介入によって認知機能低下の抑制や脳萎縮の抑制を検討する目的で、ランダム化比較試験(RCT)が実施され、その有効性が確認されている^{11,12,13)}。本研究は地域在宅の65歳以上のMCIを有する高齢者100名を無作為に2群に割り付け、介入群には「コグニサイズ」と称される多重課題を付与した運動介入を実施し、対照群には健康教育を実施したRCTである。その結果、いくつかの認知機能の有意な改善や、脳萎縮の改善などが確認され(図3)、MCI高齢者における認知機能低下の抑制の可能性が示唆された。さらにフィンランドでの地域在宅高齢者を対象として多角的領域からのアプローチによって認知機能の低下抑制を目的とした二重盲検ランダム化研究(FINGER Study)が実施されている¹⁴⁾。この研究ではMCIを含むやや認知機能の低下した(“at risk”)高齢者2,654名を対象として、食事、運動、認知機能トレーニング、血圧等の血管病変のリスク管理など、多角的・多領域的な介入を2年間継続し、主要なアウトカム

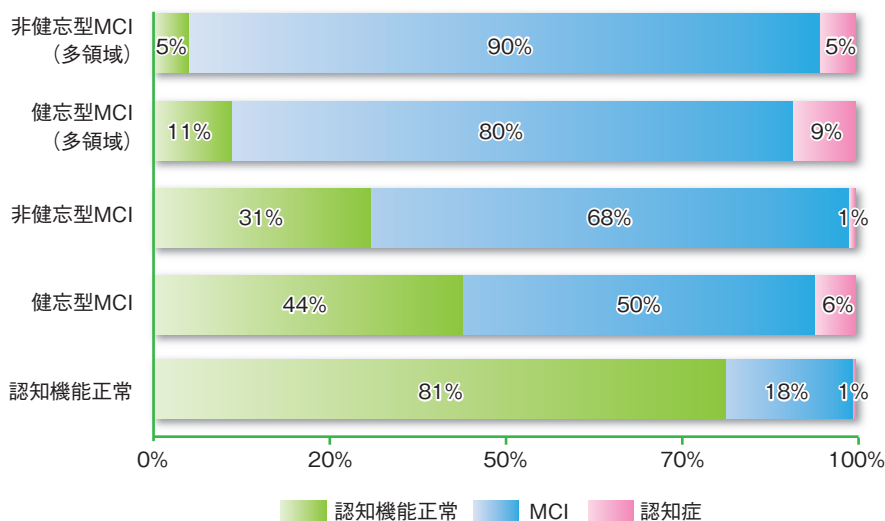


図2 2年間の追跡調査による認知症移行率の違い (Broday H, et al., 2013⁹⁾ より作図)

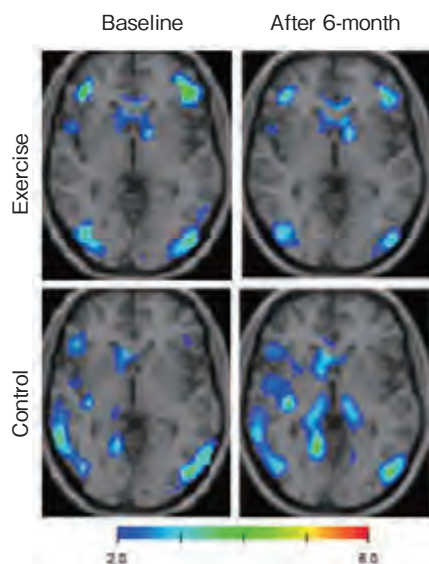
に関しては包括的な精神・心理的検査 (NTB: Neuropsychological Test Battery) スコアの変動を用いて、介入効果の検討を行ったものである。2,654名の対象者に対するRCTで、2年間の介入期間を経て、介入群591名 (94%)、対照群599名 (95%) を最終分析対象者とし、ITT分析を行っている。その結果、NTB (Zスコア) は介入群で0.2の上昇を見たのに対し、対照群では0.16と低く、両群間には有意差が認められている ($p=0.03$)。またサブ解析でも実行機能や処理速度なども有意差が認められており、ハイリスク高齢者においてはこのような多角的介入によって認知機能の維持・向上がもたらされる可能性が示唆された。

IV. 修正可能なリスクに対する最近のシステムティックレビューから

これまでの多くの研究から運動を含む身体

活動 (Physical Activity : PA) は認知症発症の重要なリスクであり、認知機能低下抑制効果についてはほぼ確立していると言ってよい。PAの認知症に対する保護因子としての要因は表1にまとめられている。特にMCIの時期における適切なPAの介入によって、認知機能を改善させ、ひいては認知症発症の予防あるいは発症の先送りを可能とする予防対策が重視されている。ここでは、最近の比較的大規模なPAのRCTによる介入試験のシステムティックレビューを紹介し、認知症・認知機能低下の予防効果について紹介する。

Rakeshら¹⁵⁾ は「認知症」、「認知機能障害」、「運動」、「栄養」など16個のキーワードを用いて、最近5年間のシステムティックレビュー (SR)、メタアナリシス、ランダム化研究 (RTC) を網羅的にレビューしている。その結果、比較的良好な176論文を精査し、「予防対策におけるMCIの重要性」、「栄養、特に地中海式食事」、



脳萎縮領域の割合 (健忘型MCI高齢者)

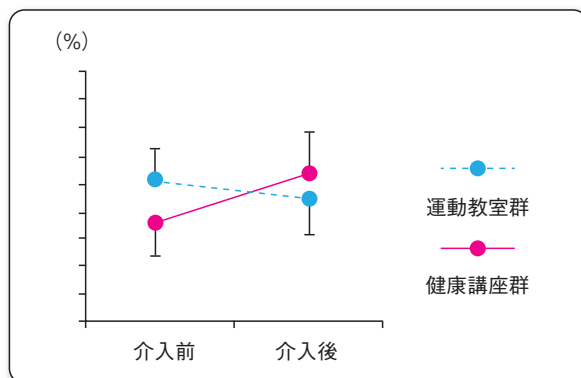


図3 MRI指標による脳萎縮の割合

健忘型MCI高齢者における脳萎縮の割合について、多重課題を有する運動介入群では対照群に比して有意な交互作用が確認され、萎縮の抑制の可能性が示唆された。(Suzuki T, et al., 2013¹¹⁾ より引用改変)

「血管病変のリスク」、「大うつ病（MDD）のリスク」等と並んで「身体運動と認知症予防」として25の論文から、少なくとも認知機能の改善には効果のあること、運動の種類よりも活動量が重要であること、MCI高齢者では複数の認知機能（ドメイン）を改善させ、認知症の進行を遅らせる可能性のあること、さらに認知症高齢者を対象として18のRCTでエアロビック運動は認知機能を改善する可能性のあることを示した。特に運動のみならず食・栄養介入や血管障害の危険因子への対策を複合的・多角的に介入することの有効性を主張している（図4）。

またStephenら¹⁶⁾のレビューでは「身体活動（PA）とアルツハイマー病（AD）のリスク」に関する24研究を抽出している。対象者数176～5,698名、追跡期間1～34年となっている。レビューの結果、18の研究で、PAはADリスクを減少させていたが、特に余暇活動でのPAは特に防御的に働く一方、仕事に関連するPAではリスクを減少させていなかったとしている。

しかし、ADリスク減少のための特定の・具体的運動を推奨し、結論付けることはできなかった。

さらに、Olanrewaju Oら¹⁷⁾のレビューではOECD加盟国で2000年から2016年にかけて、地域高齢者のPAに関するSRを行い、28,434論文から1,513論文についてfull-textを確認し最終的に40のSR論文から、認知症・認知機能に関する検討を行った。その結果、(1) 認知機能低下遅延を目的としたPAの有効性について14のSR論文（各15～25論文を含み、全8,360名の対象者）が採録基準を満たした。SRの結果、PA実施は認知機能障害の有無に関わらず、認知機能に対し軽度（mild）な正の有効性を示していた。しかし、量一効果反応については不十分であり、認知症発症遅延効果については一致していない。(2) PAの実行性や維持について17論文がSRの対象となり、79,650名の対象者について検討され、その結果、PA介入の多様性すなわち、グループ介入、

表1 運動が認知機能に対して有効性を持つ潜在的なメカニズム
（国立長寿医療研究センター島田裕之予防老年学部長作成スライド資料より引用）

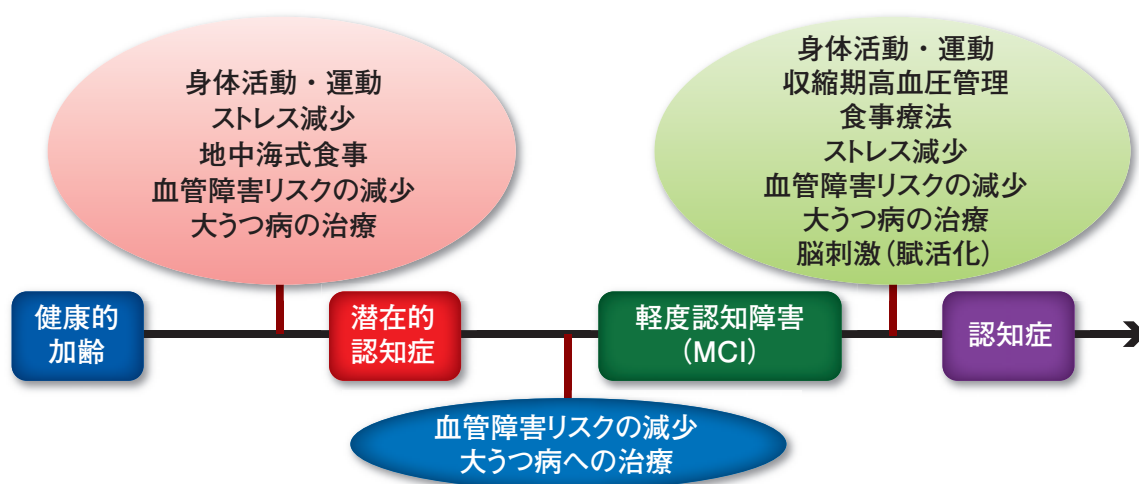
運動器系の要因	神経系の要因	循環器系の要因
<input type="checkbox"/> 有酸素能力の向上	<input type="checkbox"/> 神経栄養因子の増加 (BDNF、IGF-1)	<input type="checkbox"/> 身体組成の適正化
<input type="checkbox"/> 筋量、筋力の向上	<input type="checkbox"/> 神経新生	<input type="checkbox"/> 高血圧の予防と制御
<input type="checkbox"/> 骨密度の向上	<input type="checkbox"/> シナプス新生	<input type="checkbox"/> 脂質代謝の適正化
<input type="checkbox"/> 体脂肪の減少	<input type="checkbox"/> 脳容量の増加	<input type="checkbox"/> インスリン抵抗性の改善
<input type="checkbox"/> 運動機能の向上	<input type="checkbox"/> 神経細胞死の減少	<input type="checkbox"/> 炎症マーカーのレベル低下
<input type="checkbox"/> 転倒の減少 (頭部外傷の減少)	<input type="checkbox"/> β アミロイドの分解	<input type="checkbox"/> 抗酸化作用
	<input type="checkbox"/> ノルアドレナリンシステムの賦活	<input type="checkbox"/> 毛細血管の増加(VEGF)
		<input type="checkbox"/> 脳血流低下の減少
		<input type="checkbox"/> 脳の酸化ヘモグロビン レベルの向上
		<input type="checkbox"/> 脳の虚血耐性の上昇

教室型介入、短期間の認知機能へのアプローチ等はいずれもその有効性が示された。(3) 高齢者での健康的加齢に影響を与えるPA実施での限界や問題点に関しては、9論文、22,413名の対象者について検討され、PA実施の障害として、健康状態、以前のPAの習慣や経験の有無、さらにPAに関する文化的背景が関与し、介入時のPAが楽しく利便性を有することは継続に関して重要な要因であることが明らかにされた。高齢者における歩行や運動などの日常行動や認知機能に対する介入に関してPAを短期間実施することは有効性があるが、それを長期的に維持・継続するためには行動理論に

基づく個別性の高い介入方法の開発が今後必要となる。

文 献

- 1) Verghese J, Wang C, Lipton RB, Holtzer R, Xue X.: Quantitative gait dysfunction and risk of cognitive decline and dementia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2007; 78(9): 929-935.
- 2) Livingston G, et al.: Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet* 2017; 390: 2673-2734.



認知機能低下を抑制させる戦略と可能性

介入方法	エビデンスの強さ
身体活動・運動	+++
血管病変への治療によるリスク低下	+++
食事による介入	++
大うつ病 (MDD) への治療	++
認知機能トレーニング	++
ストレス減少	++
脳刺激 (賦活化)	+

図4 認知症予防・認知機能低下予防に関わる要因 (Rakesf G, et al., 2017¹⁵⁾ より引用・改変)

- 3) Langa KM, Larson EB, Crimmins EM, et al.: A comparison of the prevalence of dementia in the United States in 2000 and 2012. *JAMA Internal Med.* 2017; 177: 51-58.
- 4) Satzabal CL, Beiser AS, Chouraki V, et al.: Incidence of dementia on the three decades in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med.* 2016; 374: 523-532.
- 5) 岩佐一, 鈴木隆雄, 吉田裕子他: 地域在宅高齢者における認知機能の縦断的变化の関連要因—要介護予防のための包括的検診(「お達者検診」) についての研究. *日本老年医学会雑誌* 2006; 43: 773-780.
- 6) Hirabayashi N, et al.: Association between diabetes and hippocampal atrophy in elderly Japanese; The Hisayama Study. *Diabetes Care* 2016; 39: 1543-1549.
- 7) Matsuzaki T, et al.: Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer disease; The Hisayama study. *Neurology* 2010; 75: 764-770.
- 8) Ohara T, et al.: Glucose tolerance status and risk of dementia in the community; The Hisayama Study. *Neurology* 2011; 77: 1126-1134.
- 9) Brodaty H, Heffernan M, Kochan NA, et al.: Mild cognitive impairment in a community sample: the Study Memory and Aging Study. *Alzheimers Dement.* 2013; 9: 310-317.
- 10) Shimada H, Makisako H, Doi T, et al.: Conversion and reversion rates in Japanese older people with mild cognitive impairment. *J Am Med Dir Assoc.* 2017 Sep 1; 18(9): E1-808.e6. doi: 10.1016.
- 11) Suzuki T, Shimada H, Makizako H, et al.: A randomized controlled trial of multicomponent exercise in older adults with mild cognitive impairment. *PLOS ONE* 2013; 8(4): e 61483.
- 12) Suzuki T, Makizako H, Doi T, et al.: Community-based intervention for prevention of dementia in Japan. *J Prev Alz Dis.* 2015; 2: 71-76.
- 13) Shimada H, Makisako H, Suzuki T, et al.: Effects of combined physical and cognitive exercise on cognition and mobility in patients of mild cognitive impairment: A randomized controlled trial. *J Am Med Direct Assoc.* 2017.
- 14) Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al.: A 2year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomized controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 2255-2263.
- 15) Rakesh G, Szabo ST, Alexopoulos GS, Zannas AS: Strategies for dementia prevention: latest evidence and implications. *Ther Adv Chronic Dis.* 2017; 8: 121-136.
- 16) Stephen R, Hongisto K, Solomon A, Loenneke E.: Physical activity and Alzheimer' s disease: A systemic review. *J Gerontol: Ser A.* 2017; 72 (6): 733-739.
- 17) Olanrewaju O, Kelly S, Cowan A, Brayne C, Lafortune L.: Physical activity in community dwelling older people: A systematic review of reviews of interventions and context. *PLoS ONE* 2016. doi.org/10.1371/journal.pone.0168614