

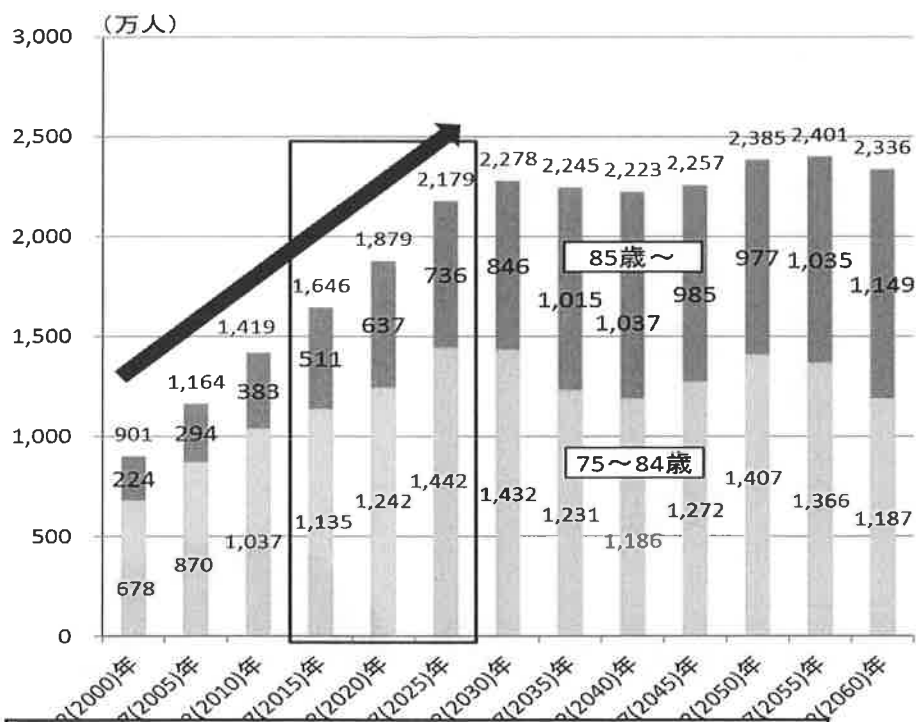


生活習慣病と認知症

いずみホームケアクリニック 脳神経内科 豊田千純子

2019/07/22

わが国の高齢者人口推移



- ・ 後期高齢者が急増
- ・ 40歳以上は減少
- ・ 超高齢者数は減らない

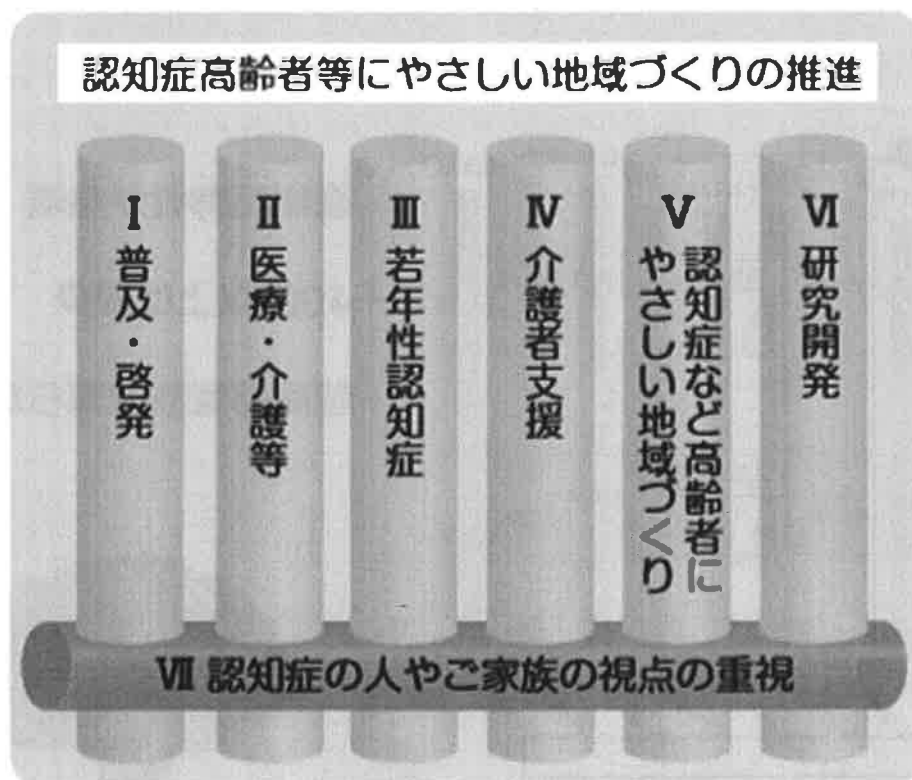


新オレンジプランの目標

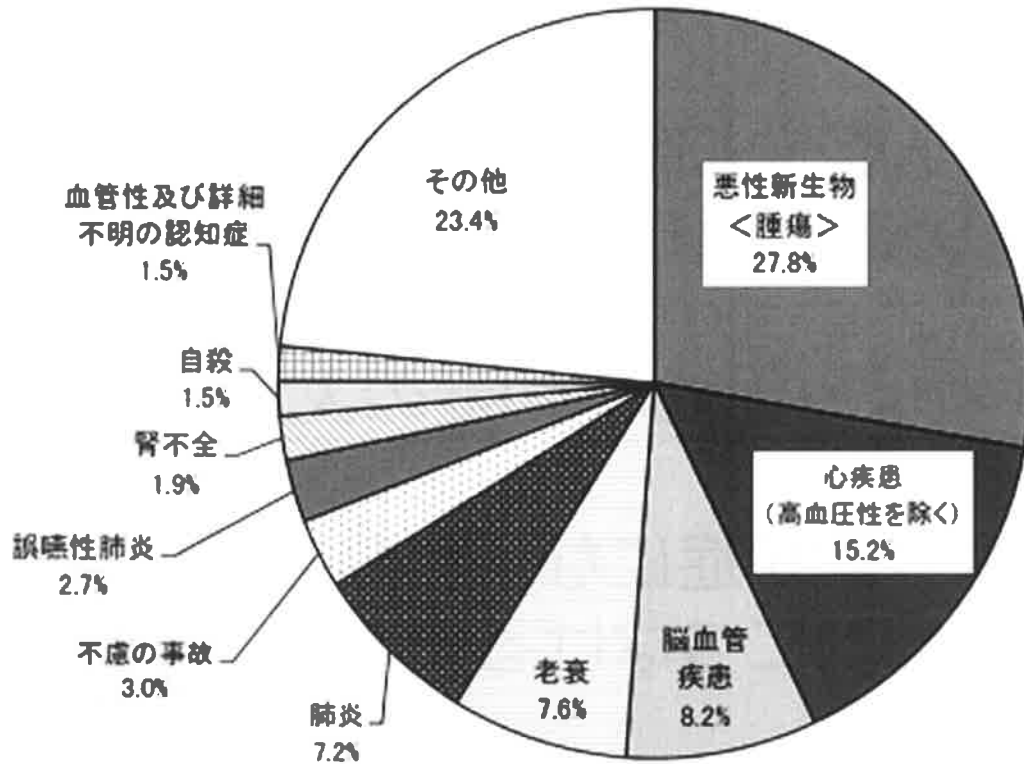
団塊の世代が75歳以上となる2025年を見据えて、
認知症の人の意思が尊重され、
できる限り住み慣れた地域の良い環境で、
自分らしく暮らし続けることができる社会
の実現を目指す。



新オレンジプランの7つの柱



2017年 死因別死亡数



「健康寿命をのばしましょう」 をスローガンにした国民運動

運動，食生活，禁煙

+ 健診・検診の受診

+ 睡眠



健康寿命延伸を目指した 厚生労働省の国民運動



新規の認知症対策は「予防」と「共生」

認知症の人数を抑制する初の数値目標を導入
「70代の発症を10年間で1歳遅らせる」



実現すれば70代の認知症の人が約1割減少

予防により認知症になる年齢を遅らせ、社会
保障費の抑制につなげるのが狙い。



地域包括ケアシステムの植木鉢図



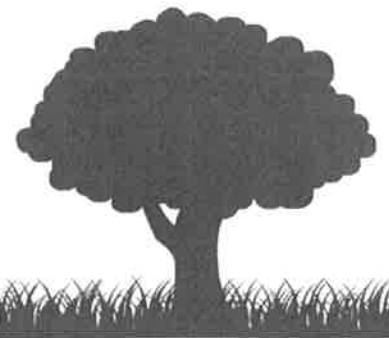
Community
Based
Integrated
Care
System



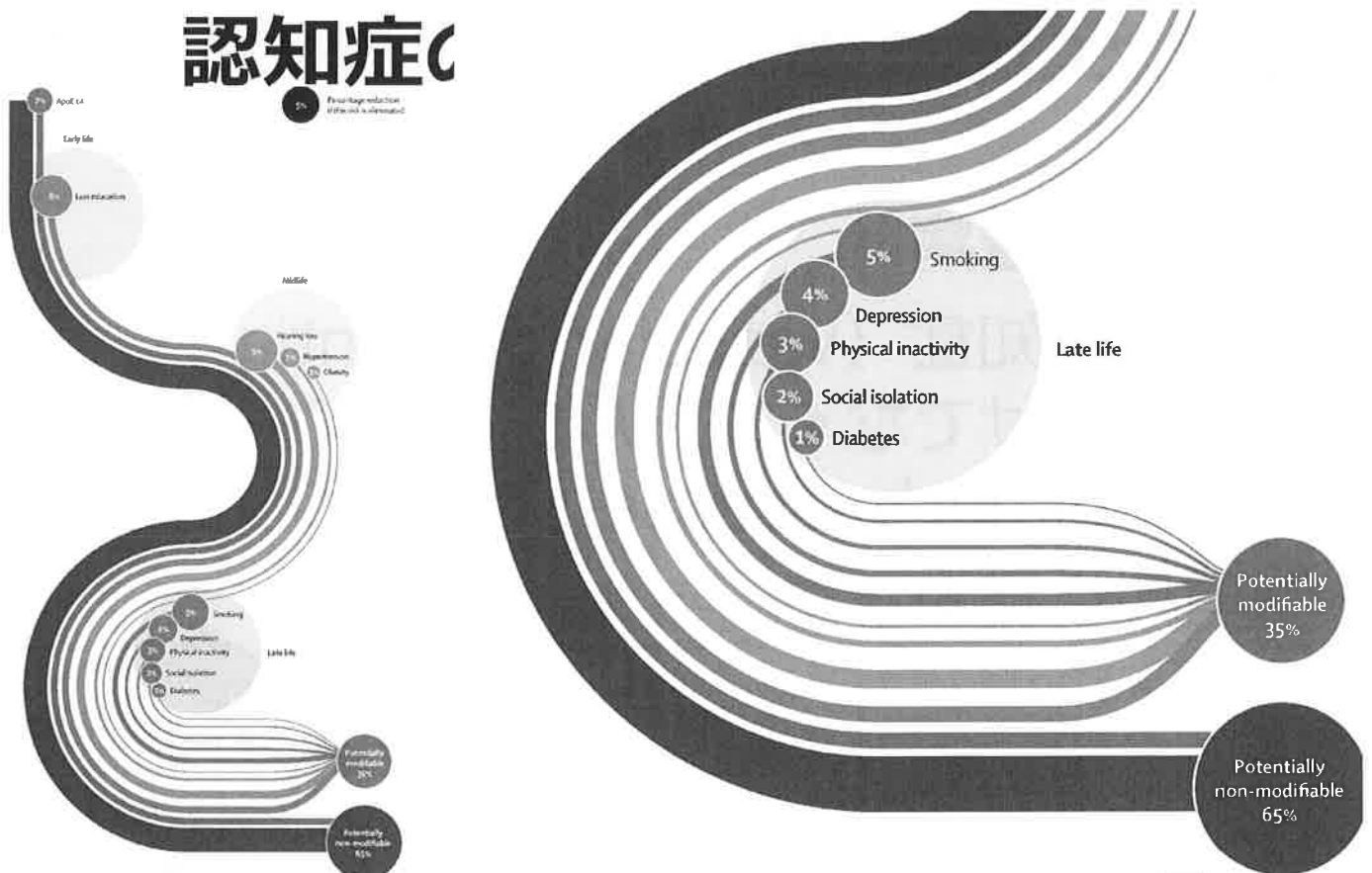
高齢者医療で 見落としてはならないこと

- 併存疾患の管理（生活習慣病管理）
- 薬剤起因性疾患（ポリファーマシー）
- フレイルへの対応

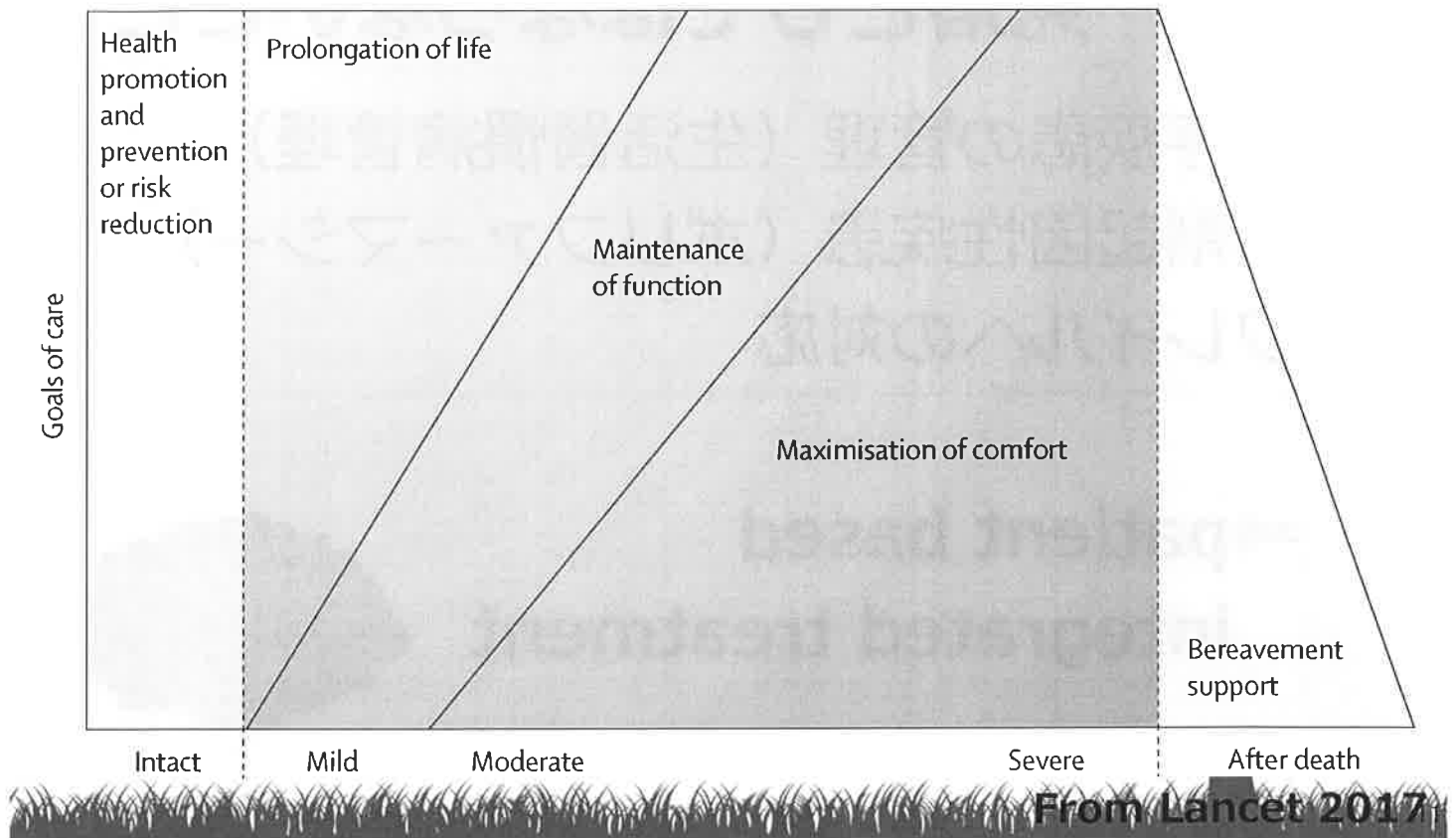
⇒ patient based
integrated treatment



認知症



認知症ケアの目標



認知症の危険因子としての生活習慣病

1. 糖尿病

血管性認知症（vascular dementia : VaD）だけでなく、アルツハイマー病（Alzheimer's disease : AD）のリスクも増加させる。



2. 高血圧

年齢によって影響が異なる。
中年期の高血圧は認知症の危険因子。
老年期での影響は確立されていない。
認知症病型別では血管性認知症の
危険因子である。

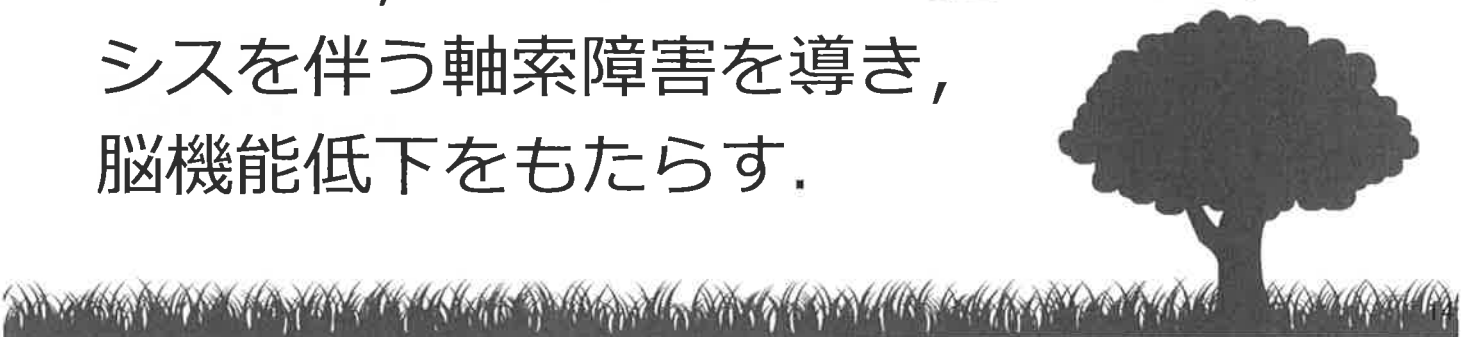


生活習慣病と認知症をつなぐメカニズム

I 血管性認知症

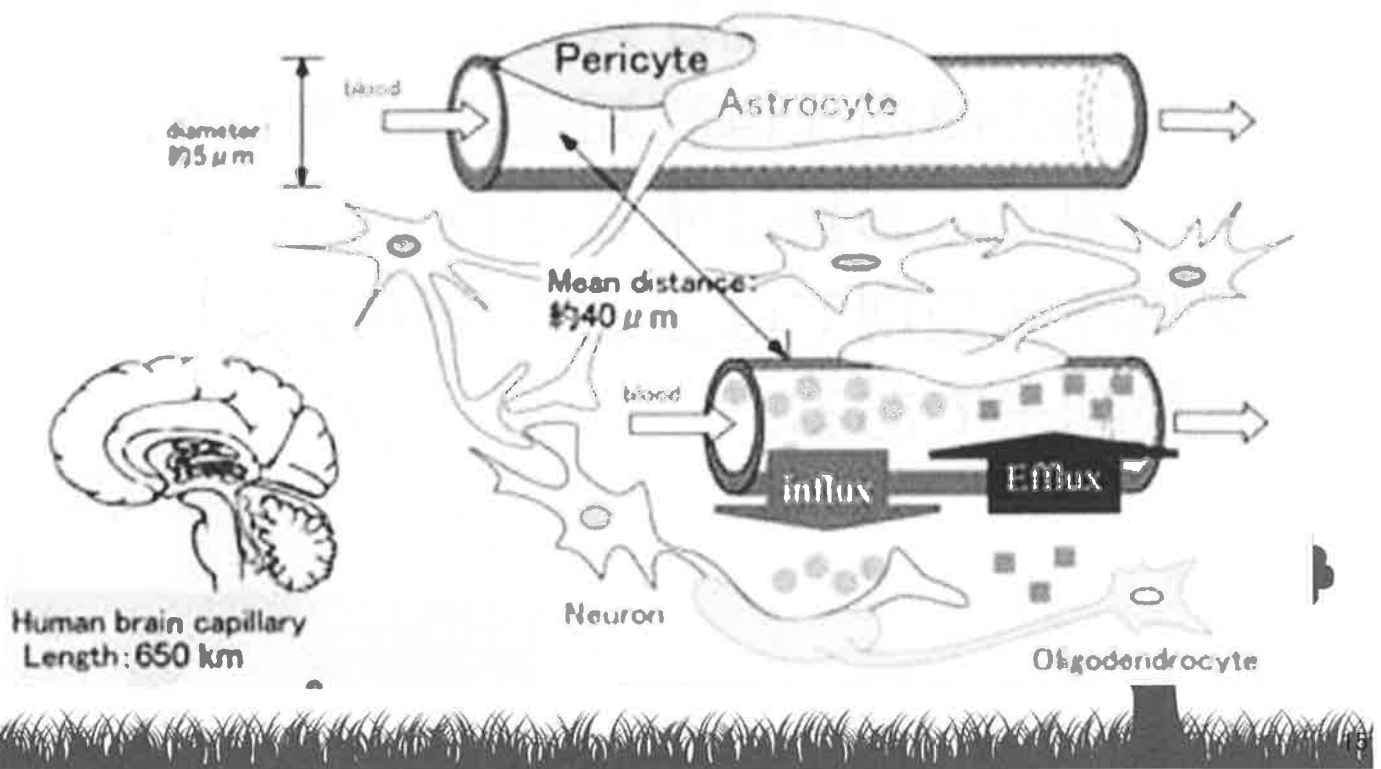
低灌流，脳卒中が原因。

脳血管病変は虚血や血液脳関門の破綻による血液中成分漏出などにより神経細胞を傷害し，白質領域では脱髄やグリオシスを伴う軸索障害を導き，脳機能低下をもたらす。



血液脳関門

Brain Capillary Endothelial Cell (Blood-Brain Barrier)



II アルツハイマー病

脳血管病変に伴う神経細胞の傷害はアルツハイマー病の発症閾値を低下させる。アルツハイマー病は神経細胞から分泌されたアミロイド β (amyloid β : $A\beta$) 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。

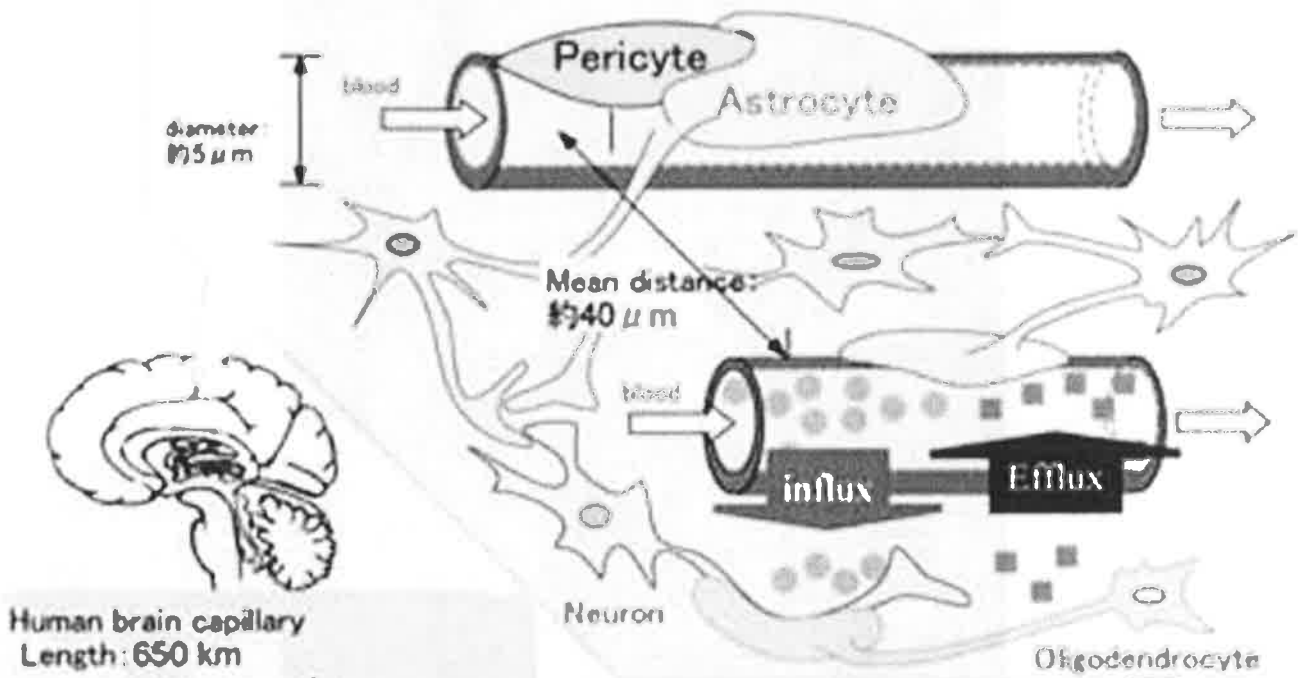


脳血管病変によって分解酵素やグリア細胞による除去，血液脳関門における輸送を介した末梢循環への排出，脳動脈周囲を伝うperivascular drainage，脳間質から静脈の血管周囲腔へ向かうglymphatic pathwayなど，脳間質液－脳脊髄液の排出経路が傷害されA β 代謝の低下が生じる。



血液脳関門

Brain Capillary Endothelial Cell (Blood-Brain Barrier)

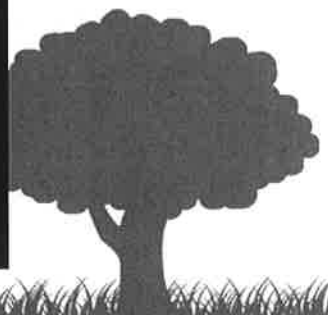
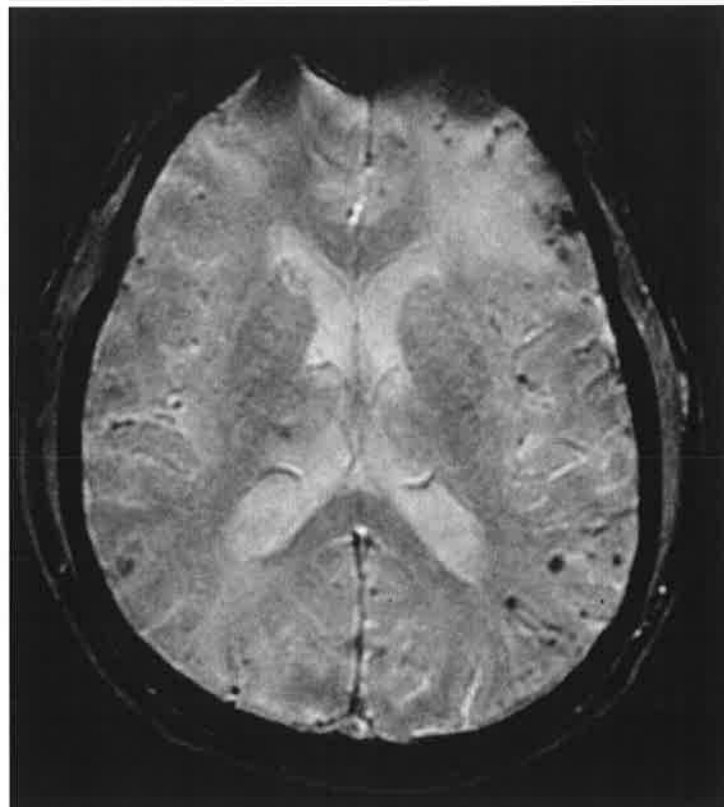


アルツハイマー病に高頻度に併発するA β 型の脳アミロイド血管症も、脳血管病変と相乗的に作用している可能性がある。

またインスリン抵抗性は神経機能障害の一因となり、A β 凝集促進、タウのリン酸化促進を引き起こす。



脳アミロイド血管症



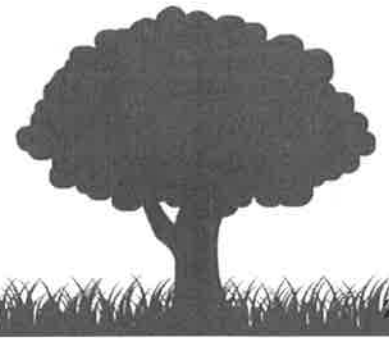
慢性炎症としての捉え方

慢性的な脳内の炎症

⇒アルツハイマー病

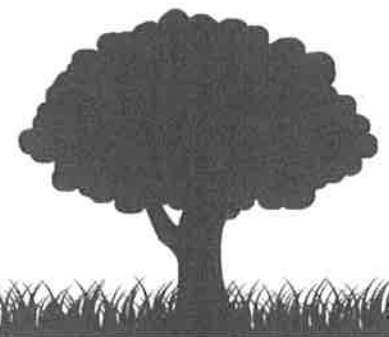
肥満に伴う脂肪細胞や肝臓における
慢性炎症・ストレスシグナル亢進

⇒インスリン抵抗性



遺伝的危険因子

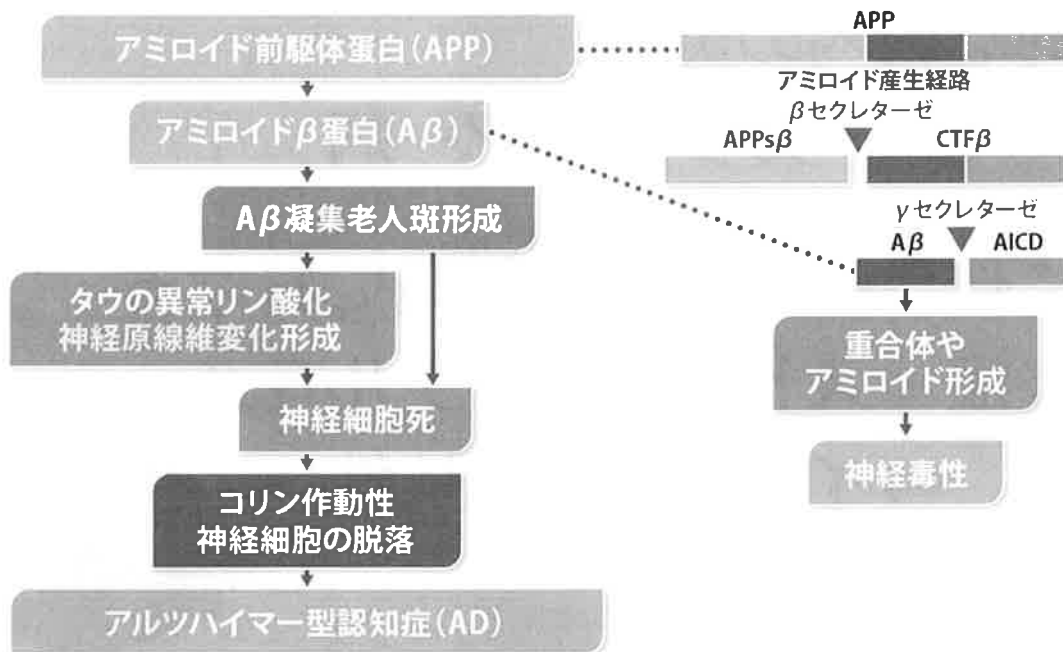
コレステロール代謝に関与するアポリポタンパクE (apolipoprotein E : ApoE) の $\epsilon 4$ アレルがアルツハイマー病の強力な遺伝的危険因子であることが知られている。
A β の凝集や代謝に関連する可能性がある。



アミロイド仮説



● アミロイド(カスケード)仮説



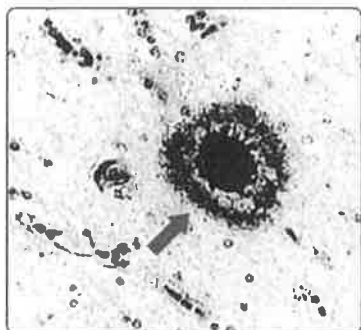
玉岡晃(日本認知症学会 編): 認知症テキストブック. 中外医学社: 222-251, 2008より作成

監修: 独立行政法人 国立長寿医療研究センター 内科総合診療部長 遠藤英俊

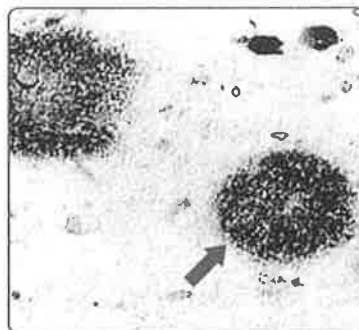
脳神経細胞外に形成される老人斑



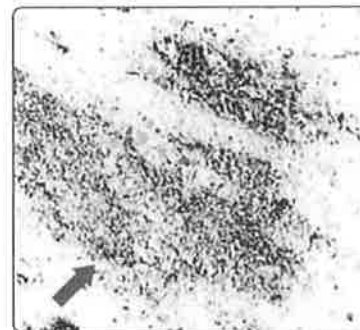
● 定型老人斑



● 原始老人斑



● びまん性老人斑



*メセナミン銀染色

アルツハイマー型認知症 (AD) でみられる老人斑は、大脳の神経細胞外にアミロイドβ蛋白 (Aβ) が沈着・凝集してアミロイド線維を塊状に形成し、その周囲を変性した神経突起やグリア細胞が取り巻いたものである (定型老人斑)

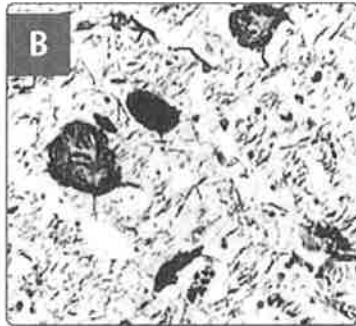
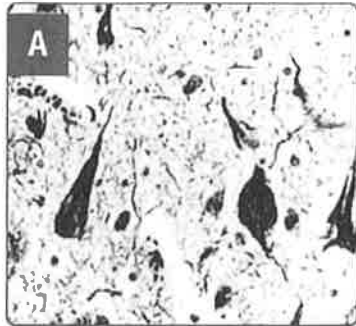
中野今治, 他 編: よくわかるアルツハイマー病.: 178-191, 2004

監修: 独立行政法人 国立長寿医療研究センター 内科総合診療部長 遠藤英俊

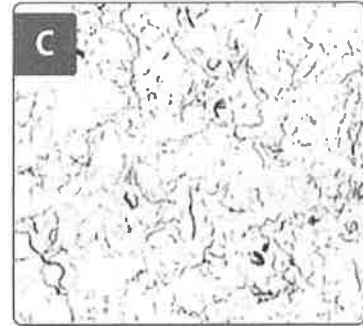
神経細胞内に形成される神経原線維変化



● ボディアン染色 (A・B)



● ガリアス・プラーク染色 (C)



神経原線維変化 (NFT) は神経細胞内に形成され、細胞骨格蛋白であるタウ蛋白が異常に凝集・蓄積したものである

中野今治, 他 編: よくわかるアルツハイマー病: 178-191, 2004

監修: 独立行政法人 国立長寿医療研究センター 内科総合診療部長 遠藤英俊

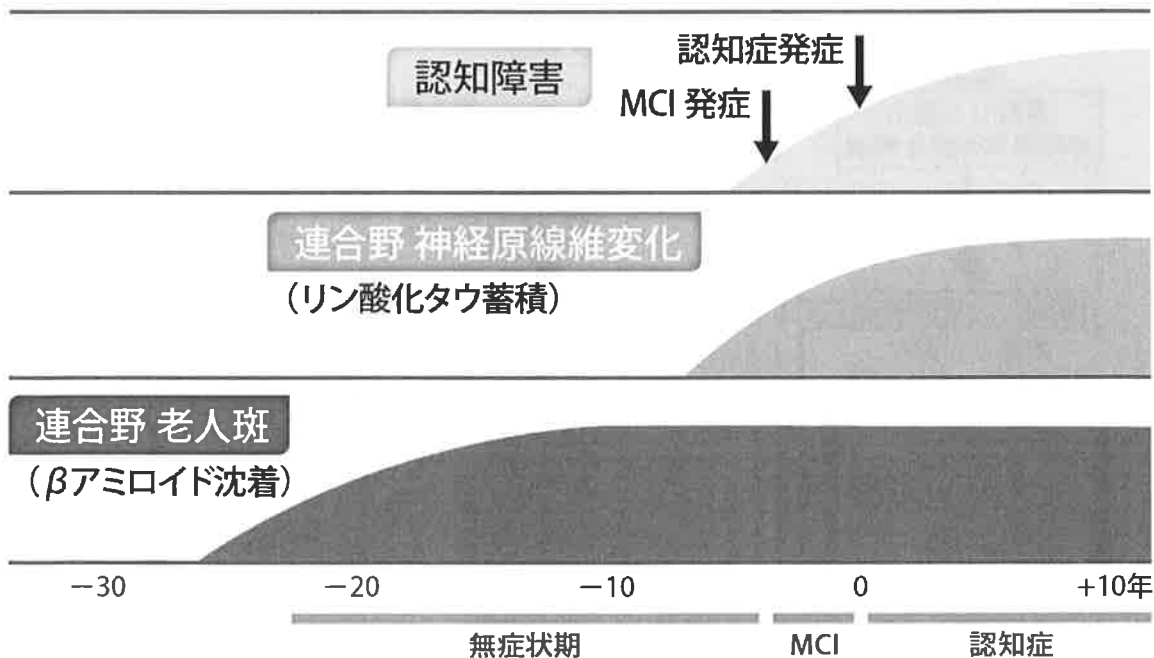
25

25

脳病変の進展



● 脳病変の進展過程と軽度認知障害及び認知症の関係



山口晴保 編著: 認知症の正しい理解と包括的医療・ケアのポイント 第2版. 協同医書出版社: 33, 2010

監修: 独立行政法人 国立長寿医療研究センター 内科総合診療部長 遠藤英俊

26

老化により脳内の清掃機能が低下していく

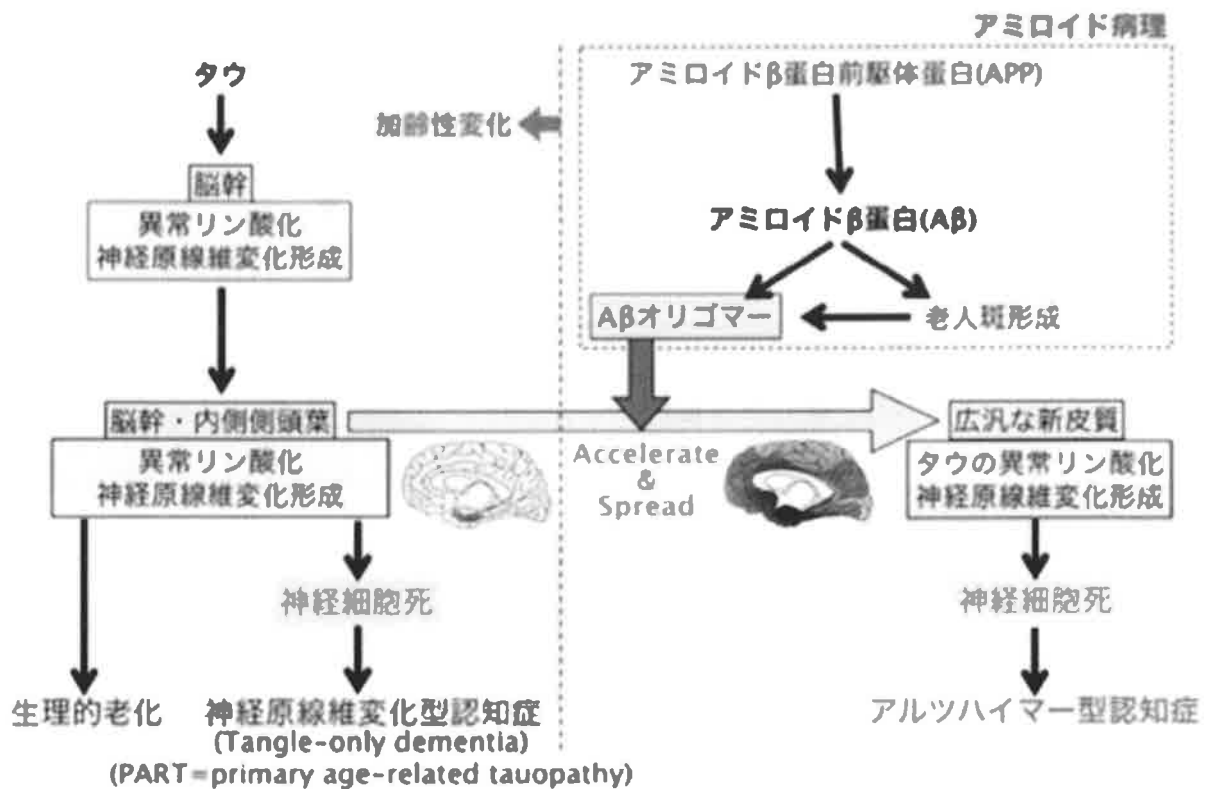


● アルツハイマー型認知症の病態イメージ



監修：独立行政法人 国立長寿医療研究センター 内科総合診療部長 遠藤英俊

新しいADの病理発現仮説



生活習慣病管理と認知症の予防と治療

1. 糖尿病

厳格な管理が認知症発症予防に有効とのデータはない。ただし、重症低血糖発作を経験した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も高い。



高齢者糖尿病の血糖コントロール目標値

		カテゴリー I		カテゴリー II	カテゴリー III
患者の特徴・健康状態 ^{注1)}		①認知機能正常かつ ②ADL自立		①軽度認知障害～ 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（インスリン製剤、SU薬、グリニド薬など）の使用	なし ^{注2)}	7.0%未満		7.0%未満	8.0%未満
	あり ^{注3)}	65歳以上 75歳未満	75歳以上	8.0%未満 (下限7.0%)	8.5%未満 (下限7.5%)
	7.5%未満 (下限6.5%)	8.0%未満 (下限7.0%)			



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。

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認知症発症に対する保護的な作用が示唆された。



2. 高血圧

降圧薬による認知症発症抑制効果の一定した結論はない。

ただし、老年期の低血圧が認知症やアルツハイマー型認知症発症と有意に関連し、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早いという報告もある。



3. 脂質異常症

スタチン治療による認知症発症抑制効果は多くの研究で示されている。

しかし、高齢で開始するスタチン治療の認知症予防や治療効果は否定的。



4. 運動

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いる。



コグニサイズ cognicise

国立長寿医療研究センターが開発

認知課題（計算・しりとりなど）
と運動の組み合わせ

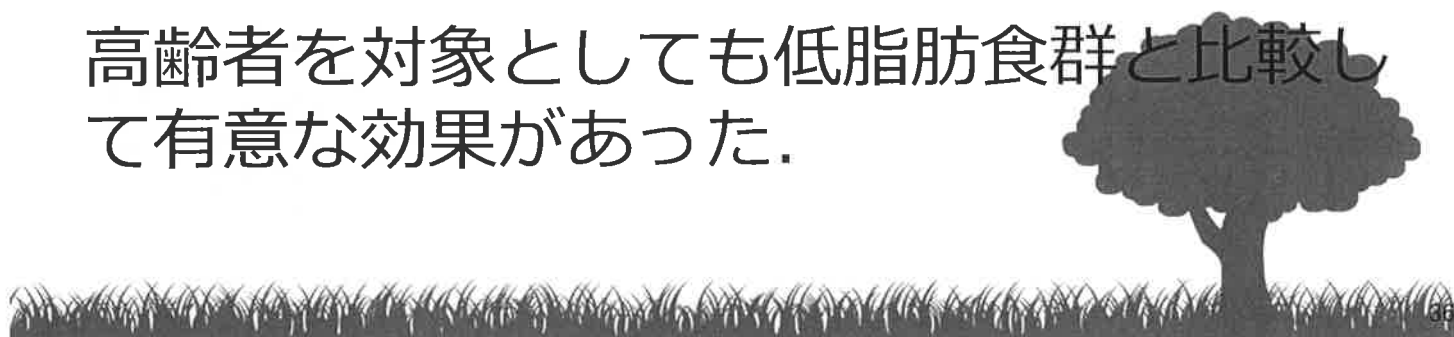
⇒cognition + exercise



5. 食事

地中海食（野菜，果物，ナッツ，豆，全粉穀物，オリーブオイルならびに魚を多く摂取し，乳製品と赤肉・加工肉を控え，適量の飲酒習慣を持つ食事パターン）がMCIやアルツハイマー病のリスク減少と関連するという報告がある。

高齢者を対象としても低脂肪食群と比較して有意な効果があった。



推奨される食事の例

MIND食

(Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay)

地中海式食事法とDASH（高血圧改善のための食事法アプローチ）を組み合わせた食事法
10種類の健康によい食品を積極的にとり、
5種類の健康に悪い食品をなるべく避ける



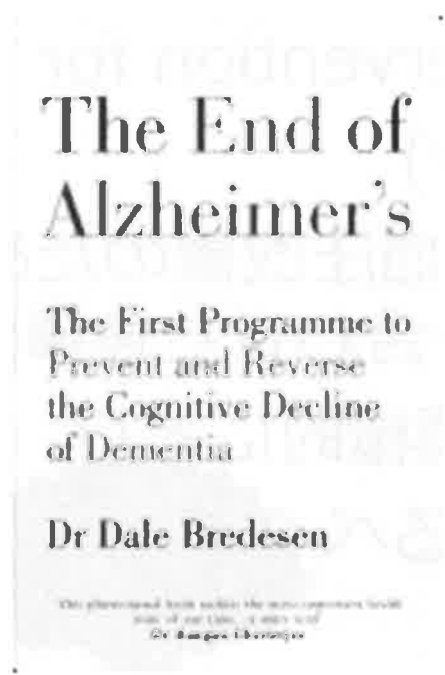
MIND Diet Scores

区分	食品	目安	スコア
△	全粒穀物	3回以上/日	1
△	緑の葉物野菜	6回以上/週	1
△	その他の野菜	1回以上/日	1
△	ベリー	2回以上/週	1
▼	赤身肉やその加工食品（牛・豚肉）	4回以下/週	1
△	魚類	1回以上/週	1
△	鶏肉	2回以上/週	1
△	豆類	3回以上/週	1
△	ナッツ類	5回以上/週	1
▼	ファーストフード・揚げ物	1回未満/週	1
△	オリーブオイル	普段使う油にする	1
▼	バター・マーガリン	大さじ1未満/日	1
▼	チーズ	1回未満/週	1
▼	菓子パン・ケーキ（スイーツ）	5回未満/週	1
△	アルコール（ワイン）	グラス1杯/日程度	1
トータルスコア			15点

△：積極摂取したい食品 ▼：控えたい食品

より厳密に行うことで発病リスクが低下

ReCODE法 (reverse of cognitive decline)



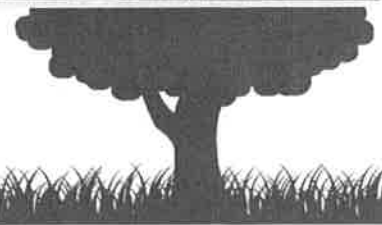
Cognoscopyを行い
アミロイドβを過剰にする
要因に対処する



ReCODE: The Basic Plan

Intervention	Notes
Diet: Ketoflex 12/3	Target ketosis 0.5–4 mmol/L.
Exercise: aerobic and strength, 30–60 minutes, 5 to 6 times a week	Ramp up slowly, protect your heart.
Sleep: 7–8 hours; melatonin 0.5–3 mg; Trp if ruminations; sleep hygiene	Exclude sleep apnea.
Stress reduction: meditation or Neural Agility; yoga; music; diaphragmatic breathing	
Brain training: 30 minutes 3 times a week, or 10–20 minutes 5 to 6 times a week.	
MCT oil 1–3 g twice per day	When insulin sensitivity restored, can drop MCT and increase extra-virgin olive oil, monounsaturated fatty acids, and polyunsaturated fatty acids.
Curcumin 1 g twice per day (or turmeric)	On empty stomach or with good fats.
Ashwagandha 600 mg twice per day	With meals.
Bacopa monnieri 250–500 mg twice per day	With meals.
Gotu kola 500 mg once or twice per day	For alertness and focus.
Other herbs as indicated	See text re: rhodiola, hericium, shankpushpi, triphala, guduchi, guggul indications.
Magnesium threonate 2 g per day	May be sedative, so take at night.
Ubiquinol 100 mg	
PQQ 10–20 mg	
Resveratrol 100 mg	
Nicotinamide riboside 100 mg	
Omega-3: DHA 1 g, EPA 0.5–1 g	
Liposomal glutathione 250 mg twice per day	
Probiotics and prebiotics	If leaky gut, heal gut first.
Vitamin D and vitamin K ₂ (MK7)	Target D level of 50–80.
Mixed tocopherols and tocotrienols 800 IU	Target vitamin E level of 12–20.

Intervention	Notes
Bioidentical HRT	Optimize hormone levels, including thyroid, adrenal, sex hormones.
SPM (specialized pro-resolving mediators) x 1 month	If hs-CRP > 1.0.
Methylcobalamin 1 mg, methylfolate 0.8–5 mg, P5P 20–50 mg	If homocysteine >6; if B ₁₂ <500.
Alpha-lipoic acid 100 mg, N-acetylcysteine 500 mg, cinnamon ¼ teaspoon, berberine 300–500 mg three times a day or metformin	If fasting insulin >4.5, or fasting glucose >90, or hemoglobin A1c >5.5.
Zinc picolinate 25–50 mg, alpha-lipoic acid 100 mg, N-acetylcysteine 500 mg, P5P 50 mg, Mn 15 mg, vitamin C 1–4 g	If zinc <80 or copper:zinc > 1:3.
SAM-e 200–1600 mg or folate 5 mg	If there is depression.
Consider huperzine A 200 mcg	After 3 months on the protocol, if memory is the primary problem and not on donepezil (Aricept).
CIRS evaluation and treatment (cholestyramine, intranasal VIP, etc.)	If evaluation indicates type 3 (high C4a, high TGF-β1, low MSH, etc.).
Detoxification protocol	If metals or biotoxins identified.
Specific antibiotics or antivirals	If infections identified.
Discontinue or minimize medications that interfere with cognitive function	For example, statins, PPIs, benzodiazepines, etc.



マルチドメインアプローチ

複数因子への同時介入の重要性が示唆されている。

認知症リスクを有する高齢者を対象とした大規模RCTでは、多領域に亘る介入を行うことで認知機能低下が有意に抑制された。

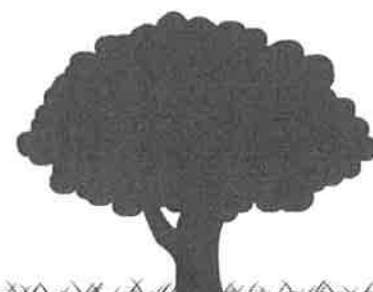


FINGER試験

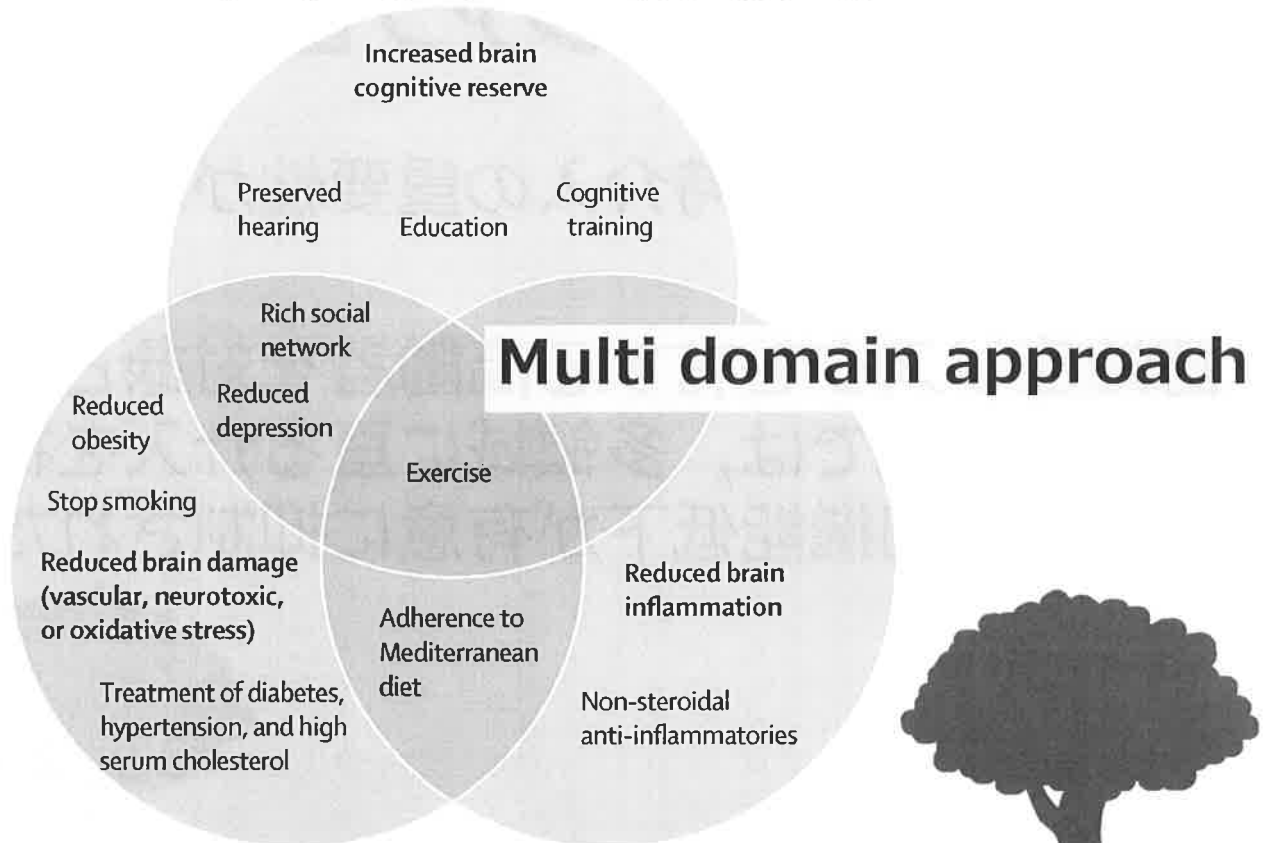
(Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability)

栄養指導，運動，認知機能訓練，身体測定，生活指導による血管リスク管理を継続

⇒実行機能や処理速度が有意に改善



認知症の予防戦略



From Lancet 2017

Take home messages

- 生活習慣病は脳血管障害を介して認知症の病態を促進.
- アルツハイマー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.
- 高齢者の治療には個々の病態に応じた設定が重要.
- 中年期からの積極的な生活習慣病管理が必要.
- 生活習慣に対する多角的な介入が重要.



ご清聴ありがとうございました

