

認知症のリスクと予防 II

国立長寿医療研究センター

認知症シリーズ



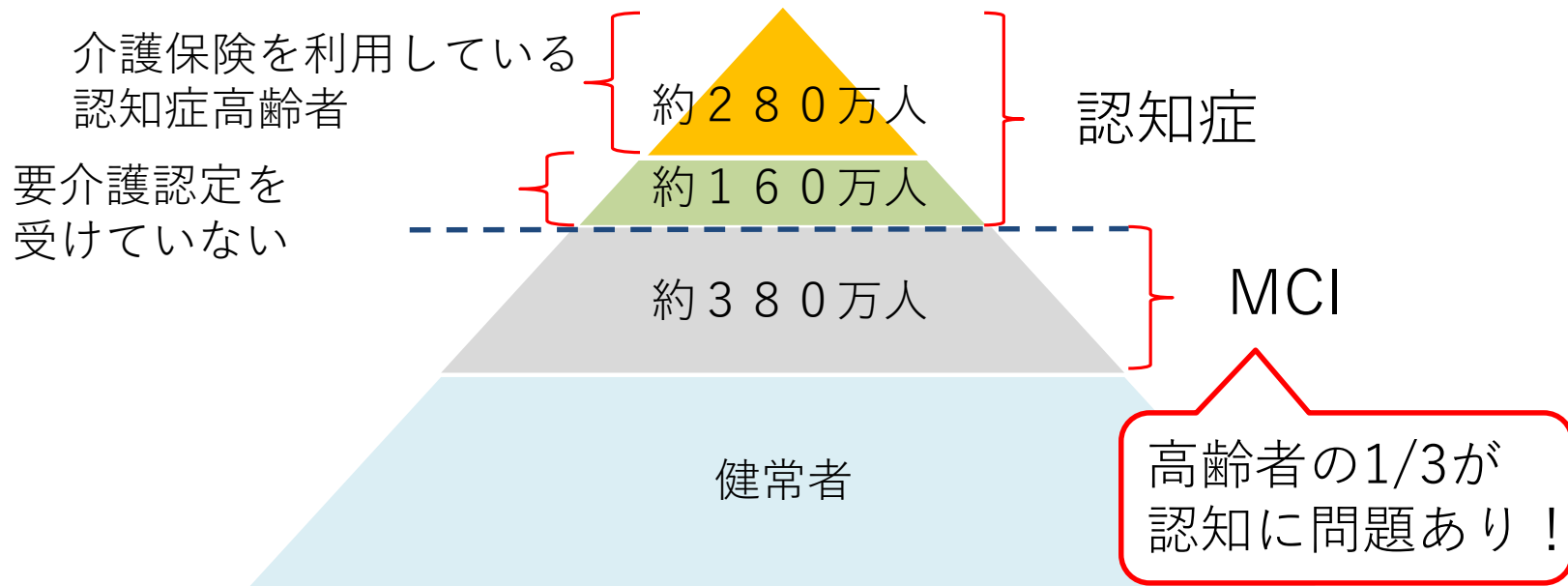
国立研究開発法人
国立長寿医療研究センター
もの忘れセンター 佐治直樹

本日の話題

1. 認知症の危険因子・防御因子
2. その他の認知症リスク

認知症高齢者の現状

- ✓認知症：有病率15%、有病者約440万人
- ✓MCI：有病率13%、有病者約380万人



専門医からみた現状の問題点



対策

生活習慣の改善
食事？
運動習慣
社会活動

生活習慣病対策
食事・運動習慣
介護保険（予防？）
（予防医療）

投薬
リハビリ
介護保険
（医療・介護）

薬について

認知症と診断されないと保険上、抗認知症薬は使えない。

軽度認知障害では病院で処方できる薬はない。治験は実施されているが現状未承認。

健常者へのサプリメントもいろいろ市販されているが、エビデンスが不十分なものもある。



認知症予防には、生活習慣病の対策とライフスタイルの見直しが有効？

認知症の危険因子・防御因子

認知症の危険因子

加齢、遺伝子(APP, ApoE ε 4, など)

生活習慣関連因子(喫煙など)

血管性危険因子(高血圧・糖尿病・脂質異常症)

関連する疾患(メタボリック症候群・うつ病・睡眠時無呼吸症候群)など

(認知症疾患診療ガイドライン2017)

認知症の危険因子・防御因子

認知症の危険因子

加齢、遺伝子(APP, ApoE ε 4, など)

生活習慣関連因子(喫煙など)

血管性危険因子(高血圧・糖尿病・脂質異常症)

関連する疾患(メタボリック症候群・うつ病・睡眠時無呼吸症候群)など

認知症の防御因子

運動、食事因子、余暇活動、社会的参加、精神活動、認知訓練

(認知症疾患診療ガイドライン2017)

認知症の危険因子・防御因子

認知症の危険因子

加齢、遺伝子(APP, ApoE ε 4, など)

生活習慣関連因子(喫煙など)

血管性危険因子(高血圧・糖尿病・脂質異常症)

関連する疾患(メタボリック症候群・うつ病・睡眠時無呼吸症候群)など

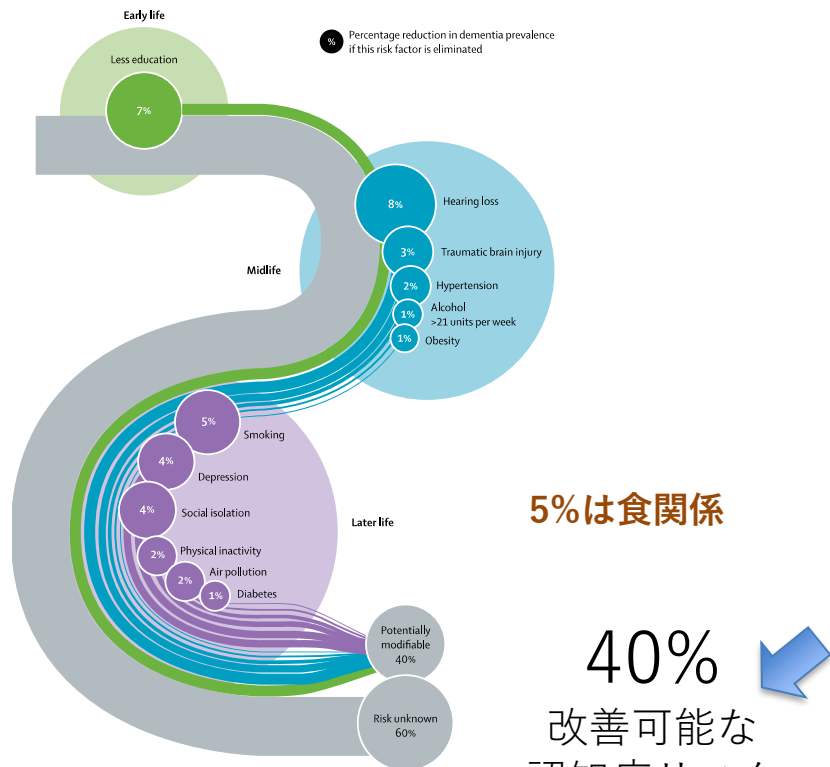
認知症の防御因子

運動、食事因子、余暇活動、社会的参加、精神活動、認知訓練

後天的な因子

教育歴、頭部外傷

修正可能な認知症の危険因子



アミロイドβのみが認知症リスクではない。

危険因子	リスクの割合
小児期	
教育不足(小学校まで)	7%
中年期	
難聴	8%
外傷性脳損傷	3%
高血圧	2%
肥満	1%
飲酒	1%
高齢期 (65歳以上)	
喫煙	5%
うつ	4%
社会的孤立	4%
身体不活動	2%
大気汚染	2%
糖尿病	1%

認知症のリスク軽減

3. エビデンスと推奨

- 3.1 身体活動による介入
- 3.2 禁煙介入
- 3.3 栄養的介入
- 3.4 アルコール使用障害への介入
- 3.5 認知的介入
- 3.6 社会活動
- 3.7 体重の管理
- 3.8 高血圧の管理
- 3.9 糖尿病の管理
- 3.10 脂質異常症の管理
- 3.11 うつ病への対応
- 3.12 難聴の管理

認知症の
リスクと予防 I

RISK REDUCTION
OF COGNITIVE DECLINE
AND DEMENTIA

WHO GUIDELINES



World Health
Organization

認知機能低下および認知症
のリスク低減

WHOガイドライン



令和元年 厚生労働省老人保健政策推進部
「認知機能低下および認知症のリスク低減に関する調査研究事業」
WHO ガイドライン「認知機能低下および認知症のリスク低減」
邦訳検討委員会

認知症の危険因子・防御因子

認知症の危険因子

加齢、遺伝子(APP, ApoE ε 4, など)

生活習慣関連因子(喫煙など)

血管性危険因子(高血圧・糖尿病・脂質異常症)

関連する疾患(メタボリック症候群・うつ病・睡眠時無呼吸症候群)など

認知症の防御因子

運動、食事因子、余暇活動、社会的参加、精神活動、認知訓練

後天的な因子

教育歴、頭部外傷

(認知症疾患診療ガイドライン2017)

認知症の危険因子・防御因子

認知症の危険因子

加齢、遺伝子(APP, ApoE ε 4, など)

生活習慣関連因子(喫煙 など)

血管性危険因子(高血圧・糖尿病・脂質異常症)

関連する疾患(メタボリック症候群・うつ病・睡眠時無呼吸症候群)など

認知症の防御因子

運動、食事因子、余暇活動、社会的参加、精神活動、認知訓練

後天的な因子

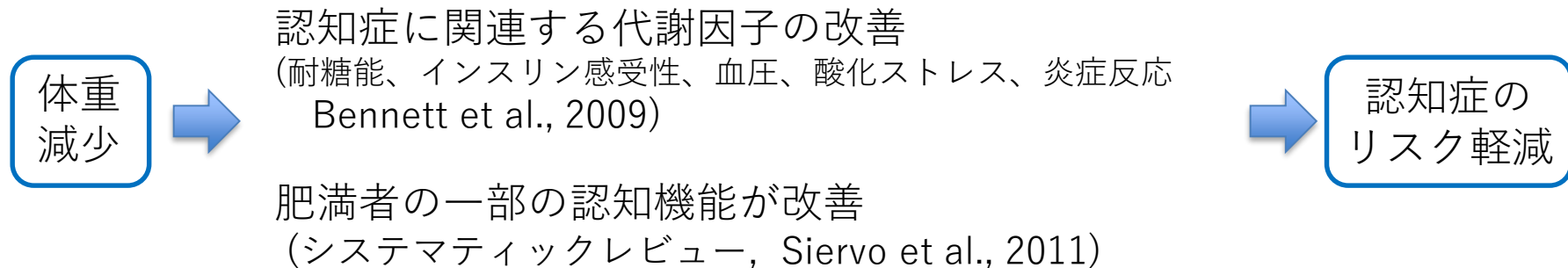
教育歴、頭部外傷

(認知症疾患診療ガイドライン2017)

認知症の危険因子と対策

1. 体重（肥満・メタボリック症候群）
2. 高血圧
3. 糖尿病
4. 脂質異常症
5. うつ
6. 難聴

1. 体重管理（肥満・メタボリック症候群）

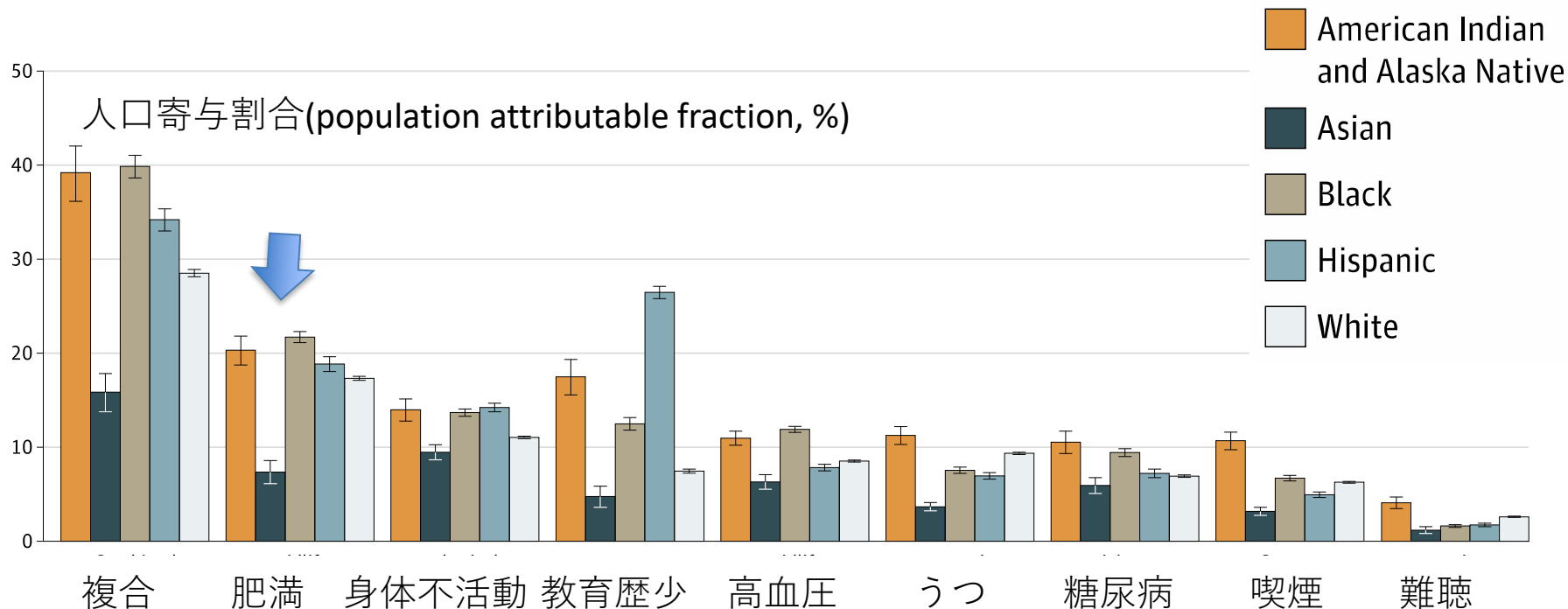


過体重と肥満に関する WHO のガイダンス

- ・ **バランスの取れた食事の摂取**で、体重を減らすように助言
- ・ 炭水化物の供給源として、**低グリセミック指数の食品**を優先する
(豆、レンズ豆、オート麦および無糖の果物)
- ・ 身体能力に適した**定期的な身体活動**を毎日実践

食品に含まれる
糖質の吸収度合い

認知症リスクの人種別比較



欧米人と比べると、アジア人の肥満は認知症リスクの寄与度が低い。

Nianogo RA, et al. JAMA Neurol. 2022.

2. 高血圧

中年期
高血圧



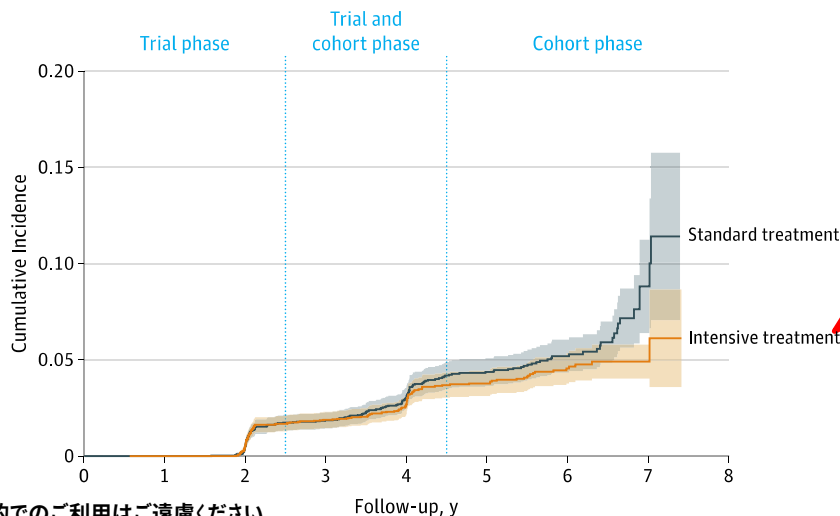
老年期認知症の発症リスク増加 (Kivipelto et al., 2001)

集中的な血圧管理でリスク軽減 (SPRINTMIND 2019)



認知症の
リスク軽減

観察研究のメタ解析で降圧薬は認知症発症に予防的作用 (Ding J, et al. 2020)



営利目的でのご利用はご遠慮ください

集中的治療群は
標準的治療群より
認知機能低下のリスク少

SPRINT MIND.
JAMA. 2019 Feb 12;321(6):553-561.

www.icrweb.jp

3. 糖尿病

高齢期の糖尿病は認知症リスクの上昇と関連
(Luchsinger, 2010; Prince et al., 2014; Profenno et al., 2010)

糖尿病



不良な血糖管理は認知機能低下/悪化と関連
(Yaffe et al., 2012)



認知症の
リスク軽減

糖尿病合併症も認知症リスクを上昇
(腎症、網膜症、聴覚障害、心血管疾患. Bruce et al., 2014; Exalto et al., 2013)

認知機能健常の2型糖尿病患者を対象としたシステマティックレビュー

- ・ 糖尿病薬物治療の有無 (Areosa Sastre et al., 2017)
- ・ 食事療法と生活習慣への介入治療の有無 (Podolski et al., 2017)

海外では、薬物治療に際して第一選択薬はメトホルミンとなっている。
本邦では、年齢や肥満の程度など病態を勘案して経口血糖降下薬、インスリン製剤、GLP-1 受容体作動薬か、さらにはどの種類の経口血糖降下薬を使用するかを決定する。(糖尿病治療ガイド 2018-2019、文光堂 2018)

4. 脂質異常症

脂質
異常症



認知機能低下のリスク上昇と関連
適切な管理で、認知機能低下のリスク低減
(Geifman et al., 2017; Hersi et al., 2017; Reitz, 2013; Song et al., 2013)。



認知症の
リスク軽減

老年期よりも中年期の高コレステロール血症と密接な関連

高齢者(65 歳以上)のシステマティックレビューではスタチンは影響なし

高齢者のスタチン治療は、認知機能低下や認知症予防のために
開始するべきではないが、WHOのガイドラインに従って、
他の健康上の利益のため使用できる場合がある

5. うつ

認知症リスクが約 2 倍（観察期間平均 5 年のメタ解析）
(Prince et al., 2014)。

うつ



認知症の前状態？



認知症の
リスク軽減

認知症予防目的で抗うつ薬を使用するエビデンスは不十分

通常のケアまたはプラセボと比較した薬物介入(抗うつ薬)については、
システマティックレビューがある (Baune et al., 2018)。

心理療法についてのシステマティックレビューは見当たらなかった。

6. 難聴

加齢とともによく起こる障害

難聴



欲求不満、孤立感、孤独感に至る (Ciorba et al, 2012)

認知症のリスク増加と関連 (Lin et al, 2013)

認知症リスクが約2倍増加 (Livingston et al, 2017)



認知症の
リスク軽減

認知症予防目的で補聴器を使用するエビデンスは不十分。

難聴を発見し治療するためのスクリーニングと難聴高齢者への補聴器の提供は推奨。

補聴器使用は認知機能の改善に関連しているが、
認知機能の改善が1年後にはベースラインに戻るものでこれらの利点は限定的である。
しかし、高齢者での補聴器使用は生活の質の結果の改善と関連する。

その他の認知症のリスク

1. 体重（肥満・メタボリック症候群）
2. 高血圧
3. 糖尿病
4. 脂質異常症
5. うつ
6. 難聴
7. 心房細動（本邦ガイドラインには未収載）

質問：心房細動は認知症のリスク
になる？

回答：○

Atrial Fibrillation and Dementia in a Population-Based Study

The Rotterdam Study

Alewijn Ott, Monique M.B. Breteler, Martine C. de Bruyne, Frans van Harskamp, Diederick E. Grobbee, Albert Hofman

DOI: <https://doi.org/10.1161/01.STR.28.2.316>

Stroke. 1997;28:316-321

Originally published February 1, 1997

ロッテルダム研究
一般住人 6584人

認知症
オッズ比 2.3

認知機能障害
オッズ比 1.7

心房細動は認知機能障害
のリスク

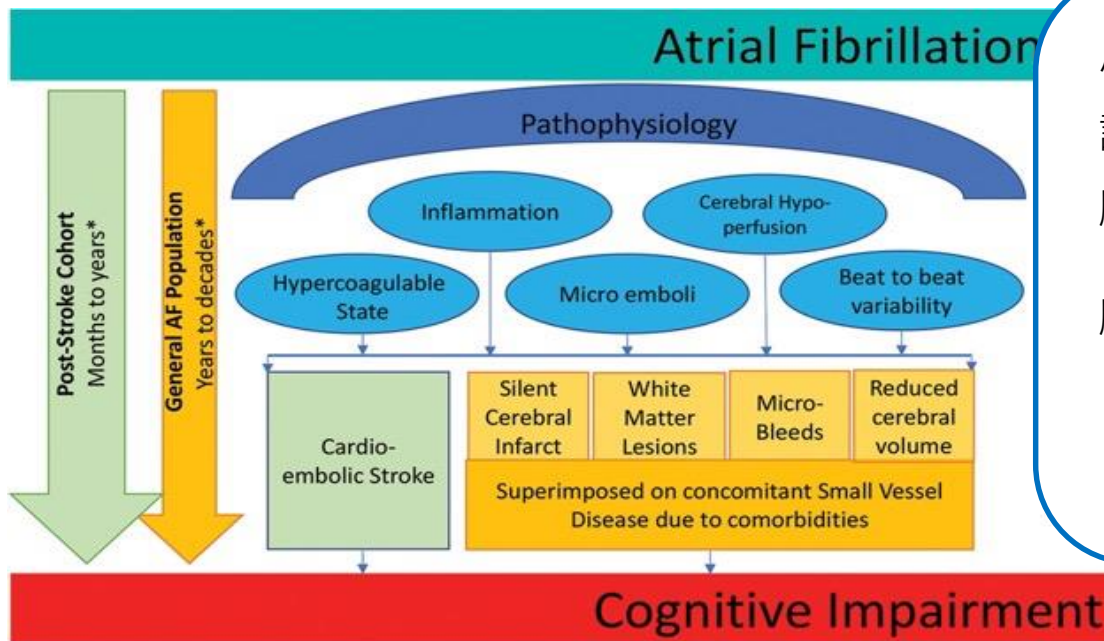
		Odds Ratio (95% Confidence Interval)		
		Men	Women	Total Population
Dementia	Age and (if applicable) sex adjusted	1.3 (0.5-3.1)	3.1 (1.7-5.5)	2.3 (1.4-3.7)
	Additional adjustments*	0.8 (0.3-2.4)	3.0 (1.5-5.9)	2.0 (1.2-3.4)
	Subjects with stroke history excluded	1.2 (0.5-3.4)	3.0 (1.6-5.5)	2.3 (1.4-3.8)
Cognitive impairment without dementia	Age and (if applicable) sex adjusted	1.1 (0.6-2.2)	2.3 (1.4-3.8)	1.7 (1.2-2.5)
	Additional adjustments*	1.0 (0.5-2.1)	2.4 (1.4-4.3)	1.7 (1.1-2.6)
	Subjects with stroke history excluded	0.9 (0.4-1.9)	2.2 (1.3-3.7)	1.6 (1.0-2.4)

OY A, et al. Stroke. 1997 Feb;28(2):316-21.



心房細動は認知機能障害 のリスク

Predictive role of atrial fibrillation in cognitive decline: a systematic review and meta-analysis of 2.8 million individuals



心房細動があると・・・ @280万人
認知症リスク 1.4倍。

脳卒中後認知症リスク2.7倍。

脳小血管病リスクも増加。
(脳血流低下・脳萎縮)

WMH, MBs: OR 1.38

SCI: OR 2.11

**質問：心房細動が認知症のリスク
になるメカニズムは？**

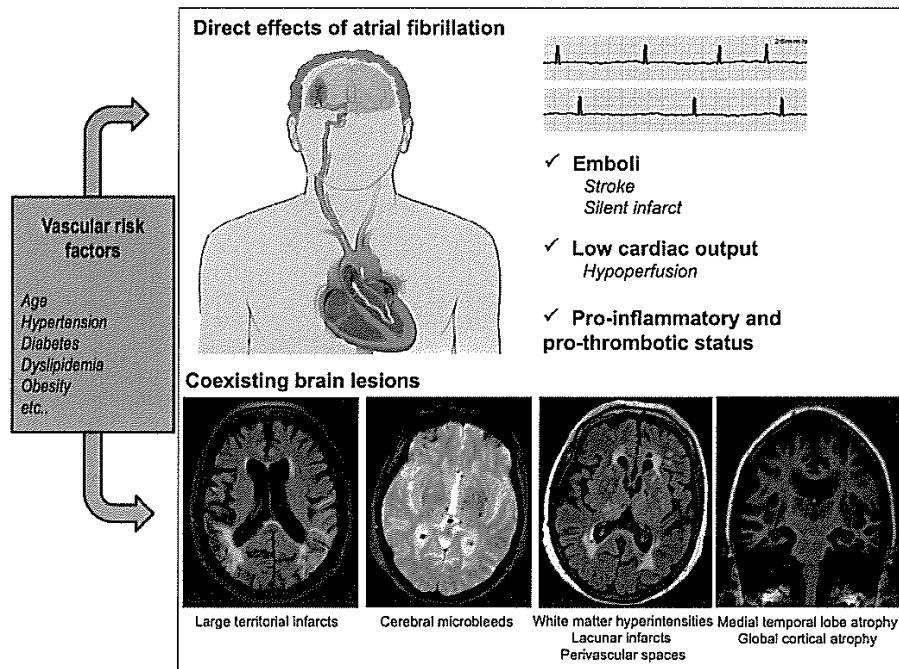
推測：脳灌流(循環)低下、炎症、凝固系

Topical Review

Section Editors: Steven M. Greenberg, MD, PhD, and Leonardo Pantoni, MD, PhD

Atrial Fibrillation and Cognition Epidemiological Data and Possible Mechanisms

Anna Poggesi, MD, PhD; Domenico Inzitari, MD; Leonardo Pantoni, MD, PhD



心房細動： 機序について考察

塞栓性機序
(脳卒中・無症候性)

低拍出性機序
(脳灌流/血流低下)

炎症性機序
(凝固系の亢進状態)

Poggesi A, et al. Stroke. 2015 Nov;46(11):3316-21.

質問：DOACsはワルファリンよりも
認知症予防効果がある？

回答：○

DOACs vs. ワルファリン

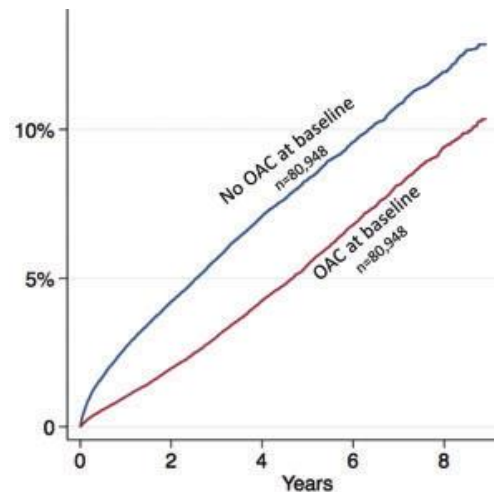


European Heart Journal (2018) 39, 453–460
doi:10.1093/eurheartj/ehx579

CLINICAL RESEARCH
Atrial fibrillation

Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation

Leif Friberg* and Mårten Rosenqvist



n=161 896

Subgroup	Level	HR [95%CI]	p for interaction	
Age group	<65 years	0.73 [0.49-1.07]	0.408	
	65-74 years	0.75 [0.67-0.84]		
	75-85 years	0.63 [0.59-0.69]		
	>=85 years	0.61 [0.56-0.66]		
Gender	Male	0.70 [0.66-0.75]	0.347	
	Female	0.70 [0.66-0.75]		

DOACsはワルファリンより認知症を予防する

Friberg L, et al. Eur Heart J. 2018 Feb 7;39(6):453-460.

DOACs vs. ワルファリン

Heartbeat

Heartbeat: lower risk of dementia with a direct oral anticoagulant, compared to a vitamin K antagonist, for patients with atrial fibrillation

n=39 200

Outcome and Treatment	Events	Total person-time	Crude rate per 1,000 years		Hazard Ratio (95% CI)	p-value
Dementia						
DOAC - unadjusted^	493	32,230	15.30 (14.00, 16.71)		0.91 (0.81, 1.02)	0.11
DOAC - fully adjusted*					0.84 (0.73, 0.98)	0.02
VKA	765	45,474	16.82 (15.67, 18.06)		1.00 (Reference)	
Mild cognitive impairment						
DOAC - unadjusted^	531	30,535	17.39 (15.97, 18.93)		0.78 (0.68, 0.88)	0.00
DOAC - fully adjusted*					0.74 (0.65, 0.84)	0.00
VKA	957	43,676	21.91 (20.57, 23.35)		1.00 (Reference)	

認知症リスク **16%減少**
(HR 0.84, 95%CI 0.73-0.98)

MCIリスク **26%減少**
(HR 0.74, 95%CI: 0.65-0.84)

DOACsはワルファリンより認知機能障害を予防する

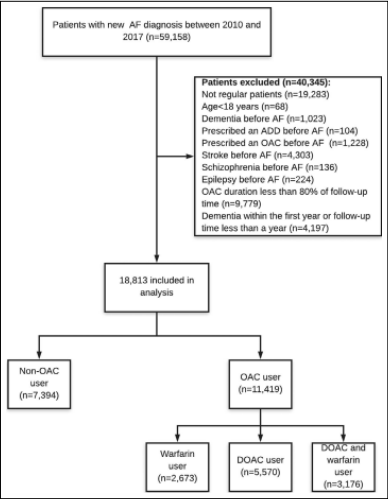
Otto CM. Heart. 2021 Dec;107(23):1847-1849.

ORIGINAL RESEARCH

DOACs vs. ワルファリン

Oral Anticoagulant Treatment and the Risk of Dementia in Patients With Atrial Fibrillation: A Population-Based Cohort Study

認知症リスク
抗凝固薬服用で**41%減少**
DOACs服用で**54%減少**



Characteristics	OAC users	Non-OAC users	DOAC users	Warfarin users
Total	4191	4191	1335	1335
Follow-up, y, mean±SD	3.6±2.0	3.7±2.0	3.2±1.4	3.2±1.7
Person-y at risk	15 209	15 242	4408	4288
Dementia diagnosis	67	114	24	51
Incidence rate per 1000 person-y	4.4 (3.4–5.6)	7.5 (6.2–9.0)	5.4 (3.5–8.1)	11.9 (8.9–15.6)
HRs (95% CI)	0.59 (0.44–0.80)	Reference	0.46 (0.28–0.74)	Reference

DOACsはワルファリンより認知症を予防する

n=18 813

営利目的でのご利用はご遠慮ください

Bezabhe WM, et al. J Am Heart Assoc. 2022 Apr 5;11(7):e023098.

www.icrweb.jp

質問：DOACs間で認知症予防効果に
差はある？

回答：○

Comparing Warfarin and 4 Direct Oral Anticoagulants for the Risk of Dementia in Patients With Atrial Fibrillation

エドキサバンで有意差

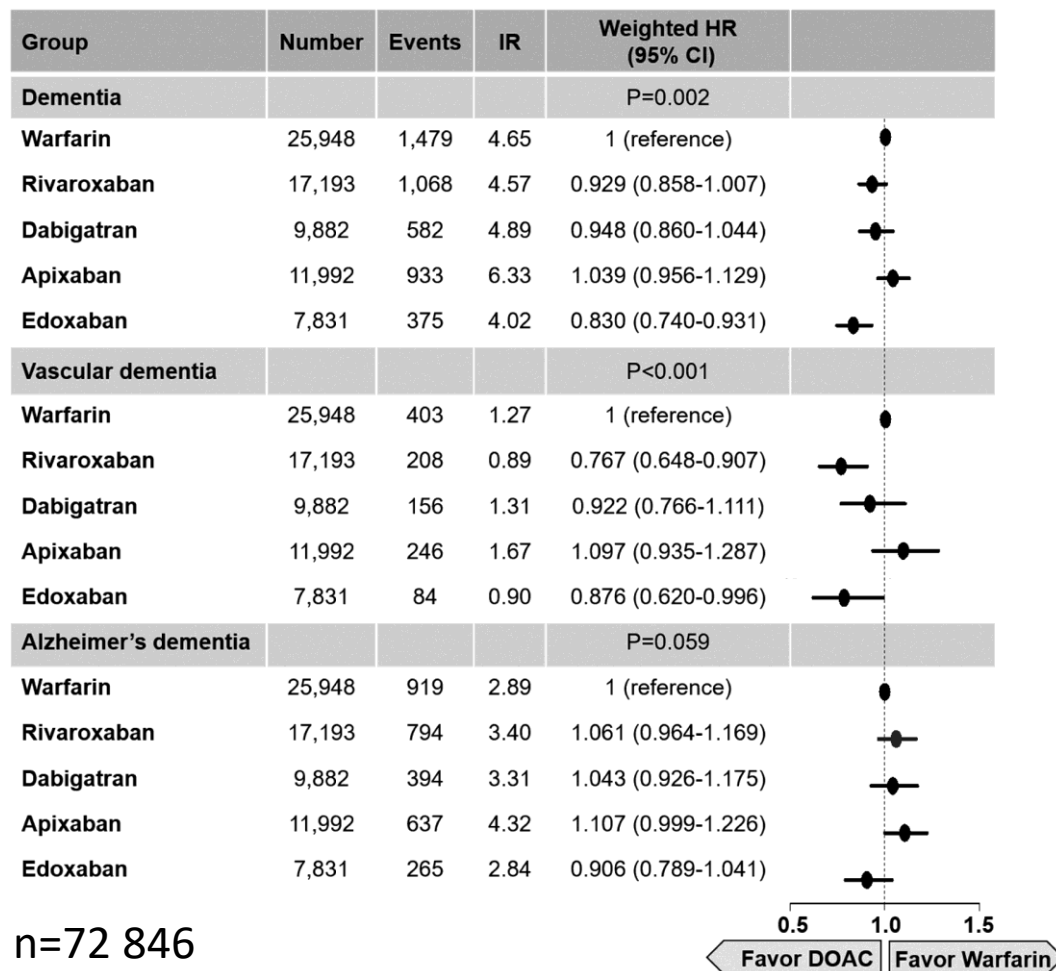
認知症リスク 17%減少

血管性認知症 12%減少

アルツハイマー型 9%減少

韓国コホート2014-2017

営利目的でのご利用はご遠慮ください



Lee SR, et al. Stroke. 2021 Nov;52(11):3459-3468.

質問：カテーテルアブレーションと内服治療を
比較した研究はある？

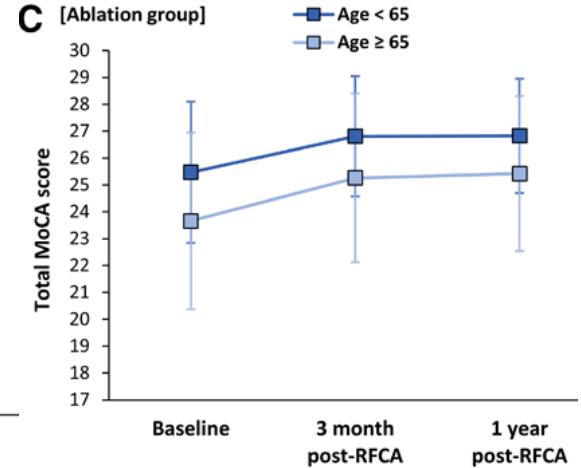
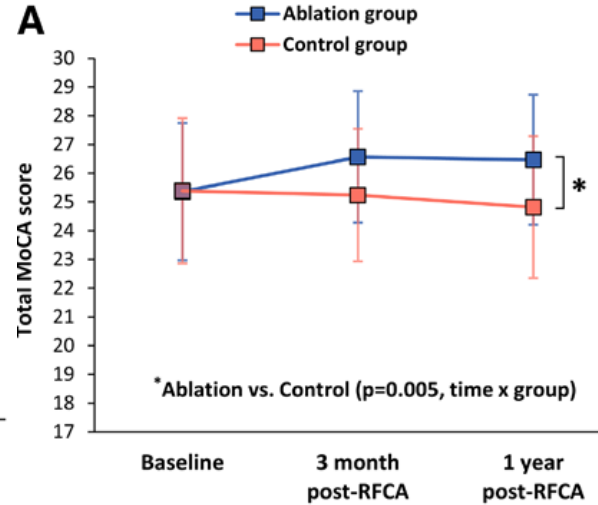
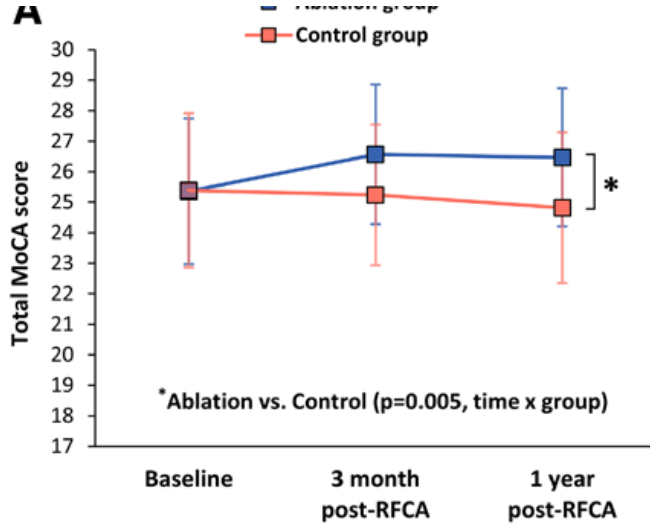
回答：○

アブレーション vs. 内服治療*

ORIGINAL ARTICLE

Atrial Fibrillation Catheter Ablation Improves 1-Year Follow-Up Cognitive Function, Especially in Patients With Impaired Cognitive Function

アブレーション(Ab)308人、内服50人
Ab群では1年後のMoCAスコアに改善あり



Jin MN, et al. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2019 Jul;12(7):e007197.

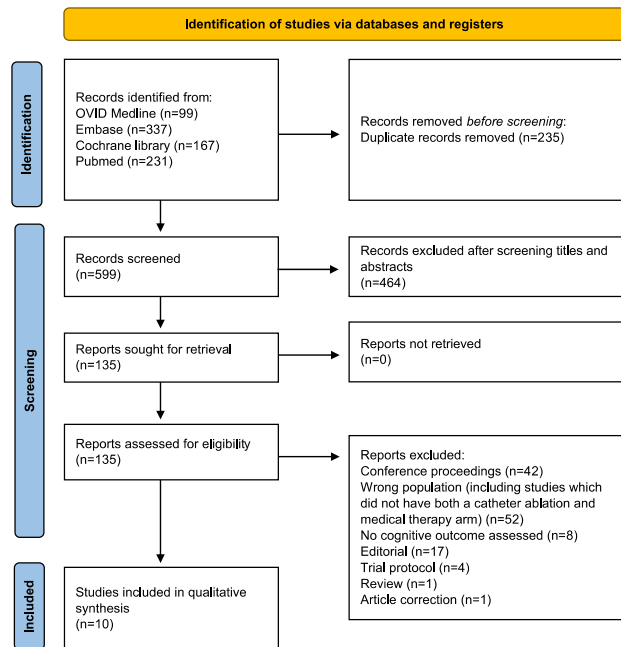
www.icrweb.jp

Impact of catheter ablation versus medical therapy on cognitive function in atrial fibrillation: a systematic review

Neil Bodagh¹ · Reuben Yap² · Irum Kotadia^{1,3} · Iain Sim¹ · Ajay Bhalla³ · Peter Somerville³ · Mark O'Neill^{1,3} · Steven E. Williams^{1,4}

アブレーション vs. 内服治療*

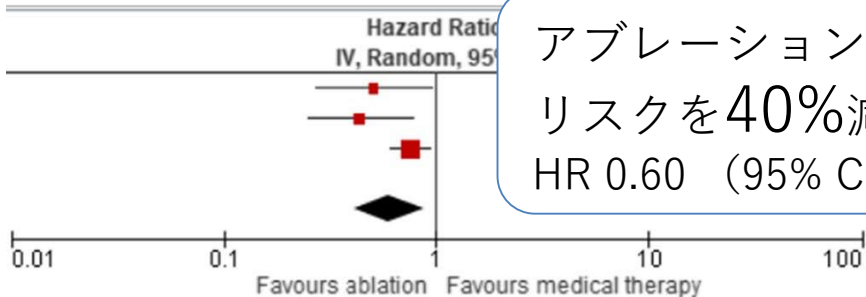
*rate and/or rhythm control



n=58 570

営利目的でのご利用はご遠慮ください

Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	Weight	Hazard Ratio IV, Random, 95% CI
Bunch et al., 2020	-0.6733	0.3245	22.2%	0.51 [0.27, 0.96]
Hsieh et al., 2020	-0.821	0.2884	25.7%	0.44 [0.25, 0.77]
Kim et al., 2020	-0.2744	0.1122	52.0%	0.76 [0.61, 0.95]
Total (95% CI)			100.0%	0.60 [0.42, 0.88]
Heterogeneity: Tau ² = 0.06; Chi ² = 4.04, df = 2 (P = 0.13); I ² = 50%				
Test for overall effect: Z = 2.66 (P = 0.008)				



アブレーションは認知症の
リスクを40%減少させる。
HR 0.60 (95% CI 0.42-0.88)

Bodagh N, et al. J Interv Card Electrophysiol. 2022 Apr 5.

質問：心房細動患者において、生活習慣による認知症発症への影響はある？

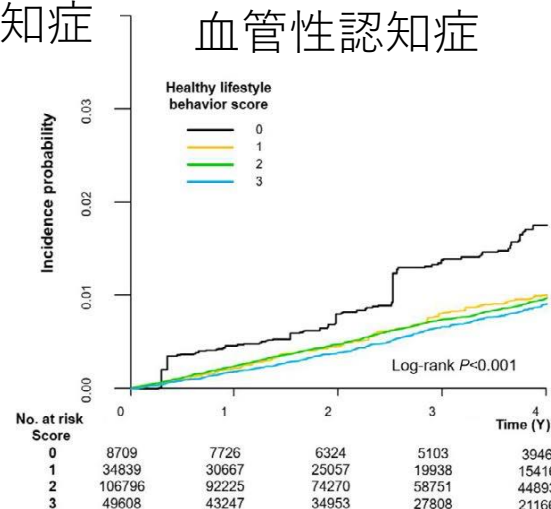
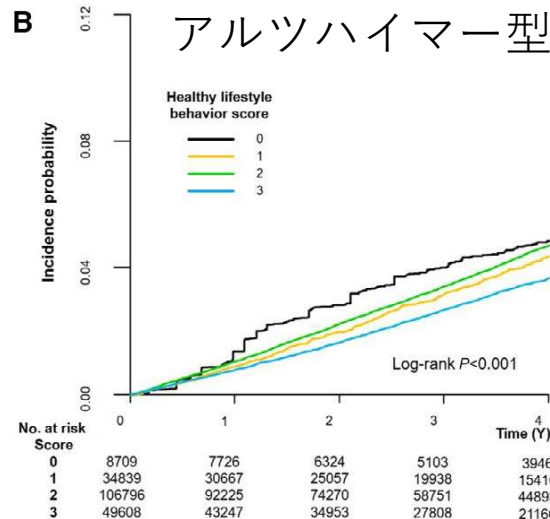
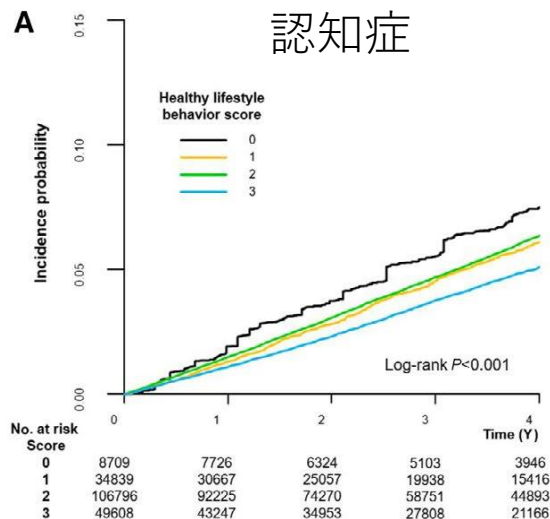
回答：○

心房細動があっても健康的な生活習慣で認知症予防

ORIGINAL RESEARCH

Low Risk of Dementia in Patients With Newly Diagnosed Atrial Fibrillation and a Clustering of Healthy Lifestyle Behaviors: A Nationwide Population-Based Cohort Study

生活習慣スコア
喫煙なし
飲酒を控える
定期的な運動習慣



n=199 952

Park SH, et al. J Am Heart Assoc. 2022 Apr 5;11(7):e023739.

心房細動と認知症：予防の視点から

- 病態に応じて、抗凝固薬を服用する。
- 可能であれば、ワルファリンよりもDOACsを服用する。
- 適応があれば、アブレーション治療を受ける。
- 禁煙・節酒・定期的な運動習慣などの健康的な生活習慣を維持する。

長寿研でも心房細動と認知症について研究中

オレンジレジストリ研究

(健常から認知症まで幅広く対象とする総合研究)



心房細動

レジストリデータに基づいた経口

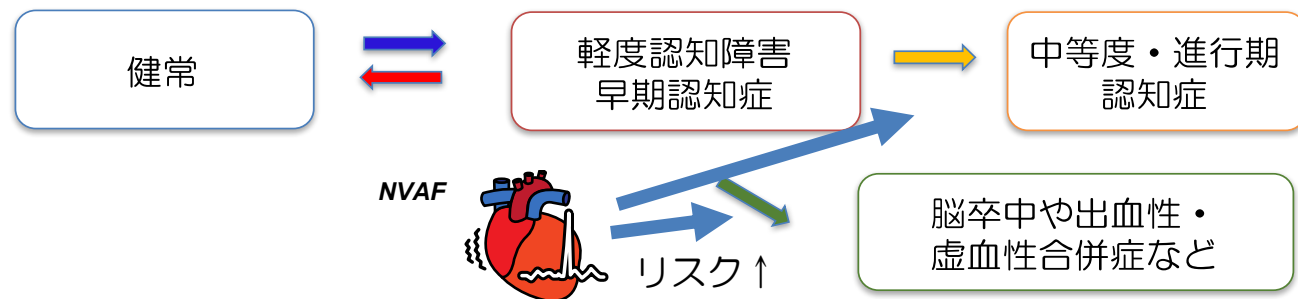
抗凝固薬を適切に選択するための研究



Strawberry
Strategy to obtain warfarin/DOAC's benefit by evaluating registry

目的：心房細動と抗凝固薬、認知機能などの関係を調べます

対象：心房細動があり、抗凝固薬を内服している人



その他に可能性のある新規の認知症リスク

1. 体重（肥満・メタボリック症候群）
2. 高血圧
3. 糖尿病
4. 脂質異常症
5. うつ
6. 難聴
7. 心房細動
8. 腸内細菌

腸内細菌と認知症・神経疾患

The gut microbiome in neurological disorders



John F Cryan, Kenneth J O'Riordan, Kiran Sandhu, Veronica Peterson, Timothy G Dinan

Research into the role of the gut microbiome in modulating brain function has rapidly increased over the past 10 years, albeit chiefly in animal models. Increasing clinical and preclinical evidence implicates the microbiome as a possible key susceptibility factor for neurological disorders, including Alzheimer's disease, autism spectrum disorder, multiple sclerosis, Parkinson's disease, and stroke. Cross-sectional clinical studies are bolstering the concept of altered microbial composition contributing to the pathophysiology of such diseases. However, the field is nascent, and interpretation of such data is often difficult given that the composition of the microbiome is influenced by various factors such as diet and exercise. Longitudinal studies and randomised controlled trials in humans are needed to find out if targeting the microbiome can yield novel therapeutic strategies. Systems biology approaches will also be important in integrating such data with genomic and metabolomic datasets from clinical cohorts with neurological disease to help guide individual treatment selection.

Lancet Neurol 2020; 19: 179–94

Published Online

November 18, 2019

[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30356-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30356-4)

APC Microbiome Ireland

(Prof J F Cryan PhD,

K J O'Riordan PhD, K Sandhu PhD,

V Peterson PhD,

Prof T G Dinan DSc),

Department of Anatomy and

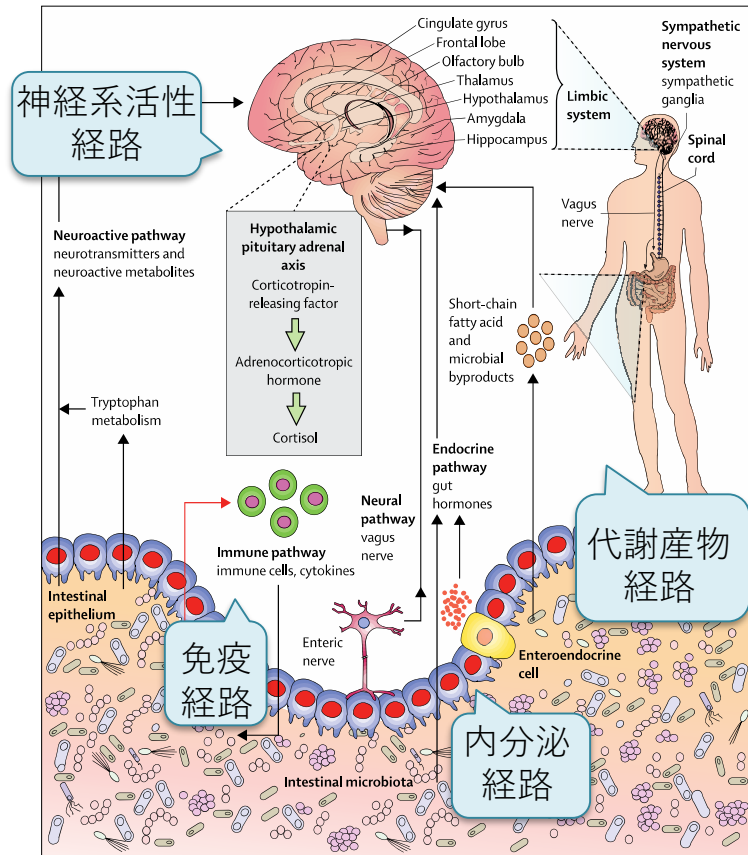
Neuroscience (Prof J F Cryan,

- ・ 腸内細菌と神経疾患に関するレビューが、2020年にLancet Neurolで公表された。
- ・ アルツハイマー病、多発性硬化症、パーキンソン病、脳卒中と腸内細菌との関連。
- ・ 研究黎明期。食事や運動など様々な因子で影響されるため、結果の解釈がやや難。
- ・ 腸内細菌を標的にした新規治療法の開発には、縦断解析や介入試験が必要。

Cryan JF, et al. *Lancet Neurol*. 2020 Feb;19(2):179-194.

www.icrweb.jp

腸内細菌はどのように脳に影響する？



ヒト脳腸関連の経路



様々な経路が
想定されている。



経路がわかれば、
脳機能保護につながる？

研究情報：長寿もの忘れセンターのホームページから

もの忘れセンター

The Center for Comprehensive Care and Research on Memory Disorders

> English Page

TOP

センターについて

診療のご案内

もの忘れ教室

研究紹介

実績

採用



「長寿」
「もの忘れ」
で検索！

News & Topics

News & Topics 一覧 ▶

- 2022年6月1日 【動画でご紹介！】最新の認知症予防介入研究（J-MINT）のドキュメンタリー動画（第一弾）が公開されました **New**
- 2022年5月25日 J-MINT研究ホームページが新しくなりました **New**
- 2022年2月25日 リポポリ サッカライド（細菌の菌体成分）と軽度認知障害との関連を発見しました
- 2022年2月17日 血液バイオマーカー（ニューロフィラメントL）と認知機能、腸内細菌との関連を調査しました
- 2021年11月4日 もの忘れセンターの佐治直樹副センター長らが、日本食スコアと認知症、腸内細菌との関連を見出しました

営利目的でのご利用はご遠慮ください



本日のまとめ

1. 主な認知症の危険因子とその対策

体重（肥満・メタボリック症候群）、高血圧、糖尿病、
脂質異常症、うつ、難聴

2. その他/新規の認知症の危険因子

心房細動（エビデンスあり）、腸内細菌（エビデンス現在進行形）

ご清聴誠にありがとうございました。