

# 私の 認知症外来



一般財団法人 渋谷長寿健康財団  
明神館クリニック

大田浩右



2018年4月作成、2020年5月改訂

# 認知症予防と治療への道

## 生活を見直す、新しい人との出会い

脳の簡単な構造から話を始めます。第一の脳は温覚痛覚触覚、視覚聴覚味覚、快不快、気圧などの情報を伝える神経線維ニューロンです。第二の脳は神経線維ニューロンへの栄養補給、保護、掃除、そして思考などを司るグリア細胞(星細胞など)です。生き生きした人生を送るには第二の脳グリア脳を活性化することです。神経ホルモンセロトニン、ドパミン、ノルアドレナリン、アセチルコリンの活性化でもあります。脳の活動性を高めるのはノルアドレナリンや新しい環境への挑戦です。新しい人と出会う、新しい趣味に挑戦する、新しい仕事やボランティア活動に挑戦する、中でも新しい人との出会い、異性との出会いはグリア脳を刺激します。夫がいても妻がいても、ボーイフレンドガールフレンドとの付き合いはグリア脳を刺激する良い数奇環境です。私自身独居老人です。癌より怖いのはボケですから、前向きにボーイフレンド、ガールフレンド作りに努めています。男も女も台所の料理を手放したら終わりです。男性は料理への挑戦こそ最も効果的な予防法です。

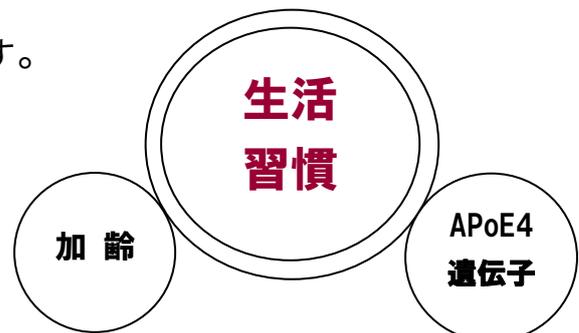
## 自力で生きる

女の手話になると  
楽な分だけ  
弱い人間に落ちぶれる  
自力で生きる充実感  
は素晴らしく  
最高の幸せ  
BCG 膀胱注入療法  
始めて2年になる  
一人で対処  
癌はあっても  
心が回復し強くなれば  
一番の健康  
生きがいは仕事  
楽しみは  
自分で作る料理

認知症(アルツハイマー型)の原因は単一ではなく複数の要因が積み重なって発症します。いびつな生活習慣に不可抗力として加齢と遺伝子 APOE4(日本人の9%が保有)が加わります。

認知症、骨粗鬆症、癌は…健康を維持する生活習慣の不均衡が続いた結果として発症します。原因は運動不足、睡眠不足、糖化(炭水化物 過剰食)、過剰ホモシステイン、ビタミン不足(B群、D)、ミネラル不足(亜鉛、マグネシウムなど)、性ホルモン不足(女性ホルモン、男性ホルモン)、抗酸化物質不足(メラトニン、グルタチオンなど)、ストレス過剰(コルチゾール)、孤独、難聴、毒素への曝露(水銀・カドミウム・ヒ素)などです。これら多様な発症要因の中から、問診、血液検査、聴力検査、画像検査により是正すべき因子を絞り込み、脳を支えるネットワーク機能の不均衡を是正する治療を行います。

認知症治療は単なる薬剤治療ではなく、複合的な治療を組み合わせた『カクテル療法』です。



## 目 次

世界の流れ:認知症への取り組み	4
アルツハイマー病の危険因子	5
認知症の予防と症状改善のための要点	6
生活習慣の改善	8
運動習慣 ウォーキングの効用	8
食習慣 認知症の食事療法	9
認知症と脂肪酸の話	10
睡眠習慣 睡眠と記憶力の関係	12
会話習慣 おしゃべり散歩は脳を活性化する	13
薬の見直し	14
高齢者は避けた方がよい薬	14
脳機能改善効果が期待される薬	18
認知症予防のための定期検査	21
認知症の予防は MCI の早期発見から	21
主な認知症の特徴	22
検査の種類	23
対面問診検査	23
状況評価問診	24
予後推測評価	25
血液検査	26
画像検査	29
参考資料	
認知症に効くかもしれないサプリメント	33

## ◆世界の流れ: 認知症への取り組み

### SCI(主観的記憶障害)は 50 代から始まる

- 認知症は 50 歳から、10~20 年かけて前触れもなく忍び寄ってきます。男女ともに 50 歳は性ホルモンが減少に入る体調の転換期です。
- 最初の徴候は最近もの忘れが気になる、SCI 主観的記憶障害です。
- SCI 主観的記憶障害は加齢による生理的認知力の低下が主体です。SCI を意識し始めたら、生活の中身を変えることが認知症予防の要です。
- 生理的認知力低下に対処するための生活習慣の改善は MCI 軽度認知障害さらにはアルツハイマー病予防の最善策です。
- 米国では認知症予防に、炭水化物過剰食の弊害、糖化、ホルモン・ミネラルのバランスなど食生活に注目が集まっています。
- 世界の流れは、「認知症は複数の要因が重なって発症する病気。生活習慣の改善を中心に総合的なアプローチが必要」との考え方です。

### ○ 薬物治療

日本で認可されている 4 種の認知症薬はいずれも穏やかな作用しかありません。

2016 年フランス高等保健機構 HAS は 4 種の認知症薬(アリセプト、レミニール、リバスタッチ、メマリー)は医療上の利益が不十分⇒保険償還不可との勧告を出しました。この勧告を受けフランス保健省はこの 4 剤の保険償還停止処置を行いました。

## ◆ アルツハイマー病の危険因子

上から危険度の高い順に記載

### 運動不足、肥満:

脳は骨と筋肉と直結しています。BMI 26 以上の肥満、運動不足による骨ホルモン、筋肉ホルモンの減少は脳の機能を鈍らせます。

### 遅寝、短時間睡眠:

午後 10 時から翌朝 3 時までの 5 時間は黄金睡眠ゴールデンタイムと呼ばれる大切な鏽落とし時間です。遅寝の人は必要な抗酸化ホルモンの恩恵を受けられないため、脳を含め身体全体鏽びたまま次の日を迎えます。このため、自律神経のバランスを崩し体調不全となります。

### 免疫を下げる薬:

ベンゾジアゼピン系睡眠薬、抗うつ薬、降圧薬、高コレステロール治療薬(スタチン)、制酸薬(逆流性食道炎の薬)H2 ブロッカー・プロトンポンプ阻害薬、抗ヒスタミン薬などは神経細胞の活動を抑えるため認知力の低下につながります。

### 喫煙、飲酒:

特に就寝前の喫煙、飲酒は熟眠感不足を来す睡眠障害の原因です。また、亜鉛、鉄、マグネシウムの不足を来します。

### イビキ無呼吸:

睡眠中のイビキ無呼吸は低酸素状態を引き起こし睡眠中の脳活動にダメージを与えます。アルツハイマー病に向かわせる隠れた殺人者とも言われています。

### 聴力低下

加齢による会話域の聴力低下は認知機能に影響します。早期発見と対応が大切です。

### 口腔内不衛生:

歯周病などは口腔内の不衛生により発症、増悪します。ジンジバリス菌は脳に侵入し神経細胞を破壊するとも言われています。

### 慢性の副鼻腔炎・鼻炎:

運動不足と睡眠不足の人に多い慢性の副鼻腔炎や鼻炎は細菌だけでなくカビ類によっても起こります。カビ類が産生するマイコトキシンは脳に侵入し神経細胞に害を及ぼします。

### 繰り返す下痢やしつこい便秘:

脳は腸と直結しています。腸内細菌叢腸内フローラは神経細胞の活動に不可欠なセロトニンの前駆体であるトリプトファンをコントロールしています。トリプトファンは必須アミノ酸で食事から摂取するしか方法はありません。腸の健康イコール脳の健康です。

### 社会的つながりの喪失と孤独:

認知症予防に関する大規模調査から、良好な人間関係、社会的なつながりは、薬より有効であるという報告があります。とくに会話は認知機能の維持・改善に重要です。

### 汗をかかない生活:

体内の毒素は肝臓で解毒、腎臓から排出、糞便から排泄の他に汗からも排泄されます。汗には大切な解毒機能があり、認知症予防に大切との報告が多数あります。

## ◆ 認知症予防と症状改善のための要点

### 生活習慣の改善 + 薬の見直し + 定期検査

→ 必要な栄養素を神経細胞に届ける → アミロイドβの蓄積を防ぐ

#### 運動習慣: 日に 30 分以上大地を歩く

古来から、人は歩くこと、走ることによって脳を発達させ身体の健康を保ってきました。脳は骨・筋肉・脂肪・腸と直結しています。大地を歩くと重力効果により骨と筋肉は鍛えられオステオカルシン、マイオカインなど脳の健康を保つ大切なメッセージ物質が分泌されます。運動は血糖の改善、インスリン抵抗性の改善、糖化を予防し HbA1c を下げます。

#### 空腹のある食生活

脳にとって空腹は貴重なシグナルです。脂肪細胞から食べるのを止めなさいと指示するレプチン、胃からは食べなさいと指示するグレリンが出ています。意志が弱くストレスがたまったからと甘いものを食べすぎるとレプチン、グレリンのバランスが崩れ肥満になります。特にレプチンはインスリンと並ぶ大切な脳の健康を保つホルモンです。夕食～朝食までの 12 時間絶食の習慣は大切です。夜間空腹を感じたら飲水か昆布茶などお勧めです。

#### タンパク質、脂肪、炭水化物のバランス

現代人は炭水化物の過剰摂取による肥満が増えています。肥満は健康の大敵です。脂肪を摂ると太るという社会認識が広まり炭水化物とタンパク質に偏った食事になりました。魚油、オリーブ油など不飽和脂肪酸を増やし、炭水化物を減らす地中海式食事はケトジェニック(p.9)に近いものです。

#### 一日 8 時間睡眠

日本人の 4 人に 1 人が不眠を訴えます。ストレス過剰社会が一因と言われていますが運動不足、肥満も一因です。なかでも高齢者は 2 人に 1 人が不眠です。睡眠はアミロイドβを掃除する時間です。高齢者の睡眠マネジメントは認知症予防に大切です。

#### 会話のある生活

老夫婦になると「あれ、それ、これ」で通じるので、家庭内の会話が減ります。会話は複雑な脳機能をバランスよく使うため、認知機能維持に効果的です。テレビばかり見ている生活ではなく、外に出て、知人との会話、お店の人との会話を心がけましょう。

#### 必要なビタミン補給

ビタミンは健康維持に必須です。B 群、A、C、D は大切です。ビタミンは活性型がよいのですが日本の医薬品に活性型はありません。最近ビタミン D が注目されています。ビタミンという名前がついていますが実はステロイドホルモンの一種です。骨粗鬆症でよく使用されますが認知症やパーキンソン病などに有効です。ただし、サプリによる摂り過ぎは要注意です。

## 必要なミネラル補給

亜鉛欠乏による味覚障害の他に認知機能低下があります。原因として H2 ブロッカーやプロトンポンプ阻害薬(8 週処方制限あり)など、制酸薬の長期内服による亜鉛吸収障害が指摘されています。サプリによる安易な亜鉛の補給は、ミネラルバランスを崩し危険です。

## 健康な腸内細菌叢の維持

脳は腸と直結しています。お互い連絡しながら栄養のバランスを取っています。人の身体全身に細菌が住み着いています。口腔内、鼻腔内、中でも多いのが腸内です。腸内細菌叢フローラが健康になれば、アレルギー、糖尿病、不眠症、記憶障害、気分障害、自閉症から ADHD まで改善します。「腸が健康になると病気が治る」と言われています。これらは全て腸内フローラの健康状態によって決まります。

## 聴力

加齢による会話域の聴力低下は早期発見と集音器、補聴器による対応が大切です。

## 居住空間の清潔、口腔、鼻腔、衣服の清潔

不潔な空間にカビはつきものです。カビはアレルギーや癌、認知症などの病気の原因にもなります。また、食品のカビ毒は熱しても無害にならないものがあります。清潔なベッド、清潔な衣服、清潔な口腔内と鼻腔は健康の要です。口腔内、鼻腔の簡単な洗浄には重曹水を勧めます。

## 脳機能改善の効果が期待される薬

メラトニン、バルプロ酸、リチウム、ビタミン B1、B6、B12、葉酸、ビタミン E、ビタミン D3、亜鉛、マグネシウム、プロゲステロン、甲状腺ホルモン T4(チラーゼン)、T3、グルタチオン、パントテン酸、経鼻インスリン、経鼻オキシトシン、甲状腺ホルモン:レボチロキシン、経皮性ホルモン、イチョウ葉エキス(ドイツでは医薬品、イギリス、フランス、アメリカではサプリメント)など。

## 脳の働きの状態を知るために必要な定期検査

甲状腺機能、HbA1c、ホモシステイン、CRP など。HbA1c は約 3 ヶ月の平均血糖値を表す指標として使われますが、実は赤血球の糖化の程度を示す指標でもあります。糖化は慢性炎症の原因です。なかでも脳血管、心血管の病気と関係します。

**注:** 日本神経内科学会は、コレステロールは重要な神経細胞膜の原料のため、下げすぎないことが肝要、特に高齢者へのスタチン投与は慎重処方と勧告しています。

**注:** 逆流性食道炎などに処方される制酸薬 H2 ブロッカー、プロトンポンプ阻害薬は亜鉛、マグネシウム、ビタミン B12 などの吸収を妨げます。胃酸を適切に産生できていれば胃酸が食道括約筋を閉じて逆流を防ぎます。むしろ低胃酸のほうが怖いことに関心の薄い医師がいます。

# 生活習慣の改善

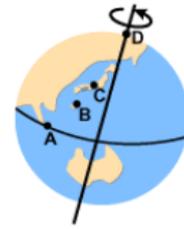
## 運動習慣 ウォーキングの効用

「無重力宇宙」にいる飛行士は 10 倍のスピードで骨と筋肉が衰えます。

地上でできる手軽な有酸素運動はウォーキングです。ウォーキングは脳の血流を増やし、脳を癒やします。癒しの力は睡眠に劣らない効果を発揮します。

地上では歩けば「着地重力」による骨への衝撃、同時に全身の筋肉が鍛えられます。

重力効果 ⇒ 毎日 30 分以上のウォーキングが効果的です。



無重力状態での宇宙飛行士の悩みは…筋肉の衰え、特に心筋と下肢の筋肉委縮、骨からカルシウムが溶出、閉鎖環境による概日リズムの乱れ、鼻閉などによる睡眠リズム障害に苦しみます。そして、骨メッセージ物質、筋肉メッセージ物質の恩恵をもらえません。地上の楽園とは比べようがないそうです。

骨・メッセージ物質

- オステオカルシン → 記憶の増強作用
- オステオカルシン → 生殖力の増強作用
- オステオポンチン → 老化と免疫力低下の抑制作用(抗がん作用)
- スクレロステチン → 骨量のコントロール作用

2006 国際骨免疫会議始まる。上記の抗うつ抗がん認知の増強作用はまだ定説ではない。

骨と筋肉を動かせば長寿となる。 ベンテ・ペターゼン博士

筋肉・メッセージ物質

- マイオカイン X → 熱の産生、体温維持作用
- カテプシン B → 神経細胞保護、記憶の増強作用
- IL-6 → 免疫暴走の抑制作用
- マイオカイン X → 笑顔・睡眠ホルモン作用
- マイオカイン X → 炎症・動脈硬化抑制作用

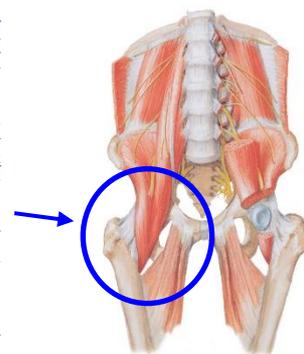
骨をきたえるウォーキング



着地衝撃 (重力)

筋肉をきたえるウォーキング

腸腰筋は大腿骨に付着します



下半身 60%の筋肉を鍛える

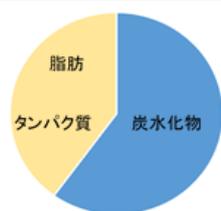
# 脂肪酸の話

ケトンとは脳の大切な栄養素

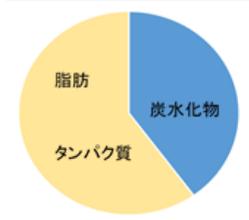
## ケトン療法とは… 脳の栄養はブドウ糖(グリコーゲン)とケトンです

ケトン療法は、難治性のがんの治療法として米国で 1920 年代に開発された食事療法の一つです。私たちはエネルギー源として食事から炭水化物、タンパク質、脂質を摂取します。現代日本人の一般的な食事は炭水化物 60%、タンパク質 14.5%、脂質 26.5%です。厳密なケトン食は、脂質が 90%、タンパク質 6%、炭水化物はほとんど取らないという脂質食で、治療として行われる場合には血液検査などの医療管理下で注意深く進められます。私たちの体は、炭水化物を極端に減らすと、エネルギー源として炭水化物由来のグルコースの代わりに脂質やタンパク質に由来するケトンを使うようになります。がん発作が抑制されるメカニズムは未解明ですが、ケトンを使うことで神経細胞のミトコンドリアが安定したエネルギーを得ることができ、結果的に神経細胞が守られることが一因と考えられています。現在では、これを応用したケトジェニックダイエットなど、「低糖質食+ケトンに分解されやすい中鎖脂肪酸」の食事療法で、心臓病や糖尿病、認知症や脳腫瘍などの治療・予防効果が期待されています。

現在



理想



人類の歴史の 99.9%は脂肪を燃やすケトンの時代でした。1 万年前、農耕文化が始まって以来、炭水化物が豊富に手に入り、なぜか脂肪は悪者になり、人は肥満の道を歩み続けてきました。グルコース過剰、ケトン不足が起きると子供の発達障害や頭痛、睡眠障害、うつなどの種々の精神症状、高齢者では動作緩慢、認知機能低下などを来します。

## 理想的な脂質の摂り方

脂質には飽和脂肪酸(短鎖・中鎖・長鎖)と不飽和脂肪酸(オメガ3・6・9)があります。一般的には、飽和脂肪酸 S、一価不飽和脂肪酸 N、多価不飽和脂肪酸 P の比率、SNP 比は3:4:3が望ましいとされています。WHO ガイドライン 2019 では、不飽和脂肪酸 20%、飽和脂肪酸 10%未満、トランス脂肪酸 1%未満を推奨しています。

①砂糖やデンプンなどの炭水化物を減らす、②血糖を低く保つ空腹時間をとる、③運動でグルコースを使うなど、まずはケトンを使う回路が機能しやすい状態にします。その上で不飽和脂肪酸を中心にケトンに代謝されやすい中鎖脂肪酸を加味します。中鎖脂肪酸はココナッツオイルや MCT オイルとして販売されています(p.11)。認知症予防には毎食と寝る前にカレースプーン 1 杯のオイルを摂ります。下痢をする場合は量を調整します。がん予防にはオメガ3(アマニ油・エゴマ油)も摂りましょう。

### ケトン食の禁忌:

先天性の脂肪酸代謝不全や脂肪酸の酸化が出来ない状態にある人はケトン食療法はできません。また自己流の脂質に偏った食事もよくありません。食事療法を希望の方は、血液検査などの検査と合わせて、ご相談下さい。

日本は 1950 年代米国から始まった脂肪は身体に悪い、コレステロールの多い食材、卵などは悪いというキャンペーンに巻き込まれました。2015 年厚生労働省は「日本人の食事摂取基準」で食事からのコレステロール摂取目標量を撤廃し、脂肪の 1 日摂取量 25%を 30%にしました。ところが最近の若者は 30%を超える脂肪摂取によるメタボ被害が増えています。

## 脂肪酸

WHO は認知機能低下および認知症のリスク低減ガイドライン 2019において、脂肪は総エネルギーの 30%未満、内訳は**不飽和脂肪酸 20%、飽和脂肪酸 10%未満、トランス脂肪酸 1%未満**を推奨しています。参考までに、天然不飽和脂肪酸のほとんどはシス型でトランス型は微量です。植物油を工業的に加工する際、トランス型脂肪酸が増えると言われていています。しかし 2012 年厚労省食品安全委員会は日本人のトランス脂肪酸摂取は総エネルギー摂取量の約 **0.3%**と推定し、通常の食生活では健康への影響は小さいと結論しています。

### 不飽和脂肪酸

1	オメガ3	多価不飽和脂肪酸	必須脂肪酸	常温で液体
	αリノレン酸:えごま油、亜麻仁油、魚脂:EPA、DHA			
2	オメガ6	多価不飽和脂肪酸	必須脂肪酸	常温で液体
	リノール酸:サラダ油、コーン油、大豆油、綿実油など			
3	オメガ9	一価不飽和脂肪酸	常温で液体	
	オレイン酸:オリーブオイル、紅花油(ハイオレックタイプ)、なたね油(ハイオレックタイプ)			

### 飽和脂肪酸

4	短鎖脂肪酸	バター	蓄積しにくい
	消化吸収しやすい		
5	中鎖脂肪酸	MCTオイル 100%	蓄積しにくい
		ココナッツオイル 60%	消化吸収が速い
	エネルギーになりやすい		
6	長鎖脂肪酸	肉の脂	蓄積しやすい
	消化吸収が遅い		

日本人(若者)は必須脂肪酸とはいえオメガ6系の油を必要量以上に摂取していると言われていています。オメガ3の魚油、オメガ9のオリーブオイルなどとのバランスが大切です。

日常生活での脂肪摂取の大切さが見直されています。油には 6 種類あります。どの油がいいか議論百出です。要は摂りすぎない、偏らないことです。6 種類の油のバランスは不飽和脂肪酸を中心に、オメガ6系への偏りを正しオメガ3系小魚、ししゃも、イワシ、サンマ、サバ、アジを増やしましょう。また、認知症の予防と治療において私が勧めるのは脳の健康に有益な中鎖脂肪酸をスプーン量補充することです。中鎖脂肪酸は肝臓で代謝されケトンを作ります。ケトンは脳血管の関門を容易に通過し脳のスーパー燃料として利用されます。中鎖脂肪酸(ケトン体)を摂取する簡便な方法は MCT オイルやココナッツオイルです。

ココナッツオイルの 60%は中鎖脂肪酸、残り 40%に長鎖飽和脂肪酸など諸々の栄養素が含まれています。ただココナッツオイルは製法によって価値が異なりますのでバージンオイルかエクストラバージンオイルがおすすめです。

MCT オイルは以前から乳幼児ミルクにも使われており安定した脂肪酸です。私はこちらを勧めています。カナダの MCT オイルとココナッツオイルを組合せた商品もあります。

カナダ、アルファヘルスプロダクツ社のアルファグルメ MCT サラダオイルは MCT オイル 4 に対し DME バージンココナッツオイルを 3 の比率で混合し、未精製ティア種子油(オメガ 3 脂肪酸)、そしてビタミン E から成り、常温でも室温でも固まらない液体のため使いやすい中鎖脂肪酸オイルですが日本では入手困難です。

注: DME (direct micro expeliring) とはオーストラリアで考案された生のココナッツ果肉からオイルを圧搾する低温処理法のこと。

注: ココナッツオイルの主成分であるタウリン酸には抗菌性があり、細菌、真菌、ウイルス、原虫などの毒性を抑制する可能性があると言われていています。ココナッツオイルの沸点は 176 度のため、176 度を超える高温での調理は適しません。

注: 副作用として下痢が多く、特に子供は下痢症状が見られやすいので、摂取しにくい場合はココナッツオイルを使った全身オイルマッサージは皮膚からよく吸収され有効です。

### MCT オイルスプーン補充療法

副作用は**下痢**です。成人の場合、1 日小さじスプーン 1 杯から始めます。

慢性便秘でお困りの方は大きじスプーン 1 杯から始めて調整下さい。



ディノス・セシール



プレマ



仙台勝山館

便秘でお困りの方は  
大きじスプーン 1 杯  
から始めて下さい。



日清

カナダ  
アルファグルメ  
MCT オイル

注: 仙台勝山館 MCT オイルは明神館では 15% 引。ネットでも購入できます。

注: カナダのアルファグルメ MCT オイルは入荷待ちです。

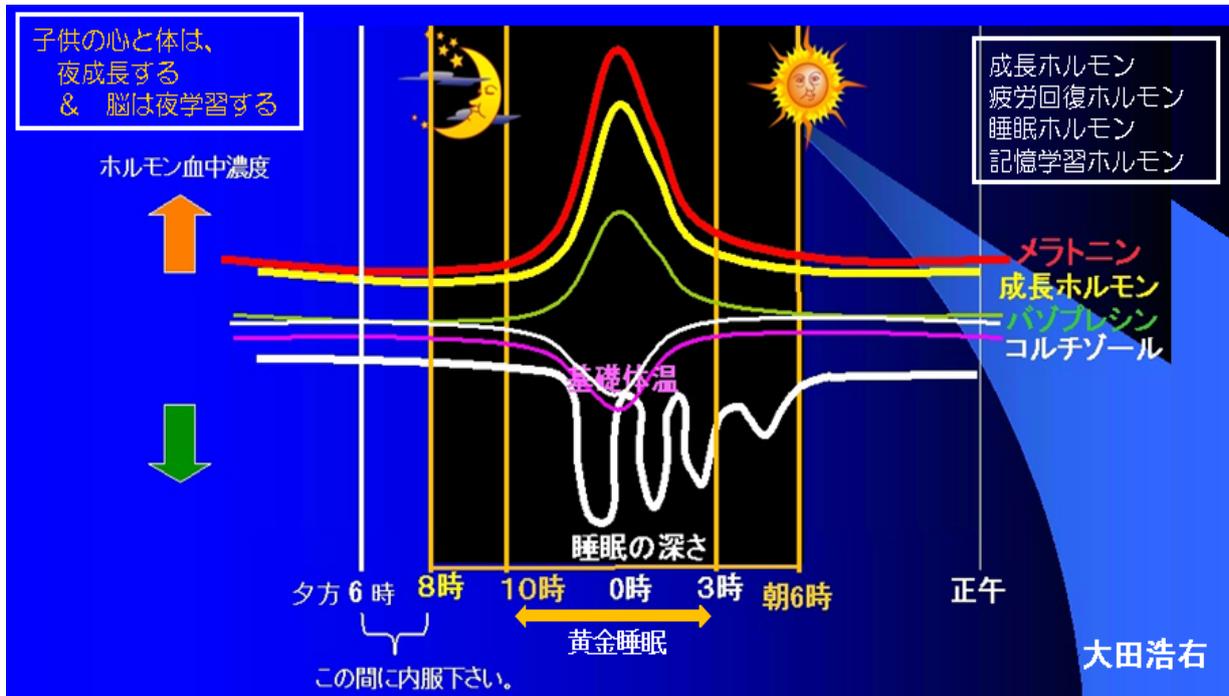
注: 子供さんにはココナッツオイルリアルサプリ 1 錠 500 mg がおすすめ。

## 睡眠習慣 睡眠と記憶力の関係

熟眠感のある納得のいく睡眠は脳を癒やしアミロイドβを排出し海馬を活性化します。

60歳を過ぎると成長ホルモン、メラトニンホルモン共に分泌が低下し、サビを落とす力も低下します。

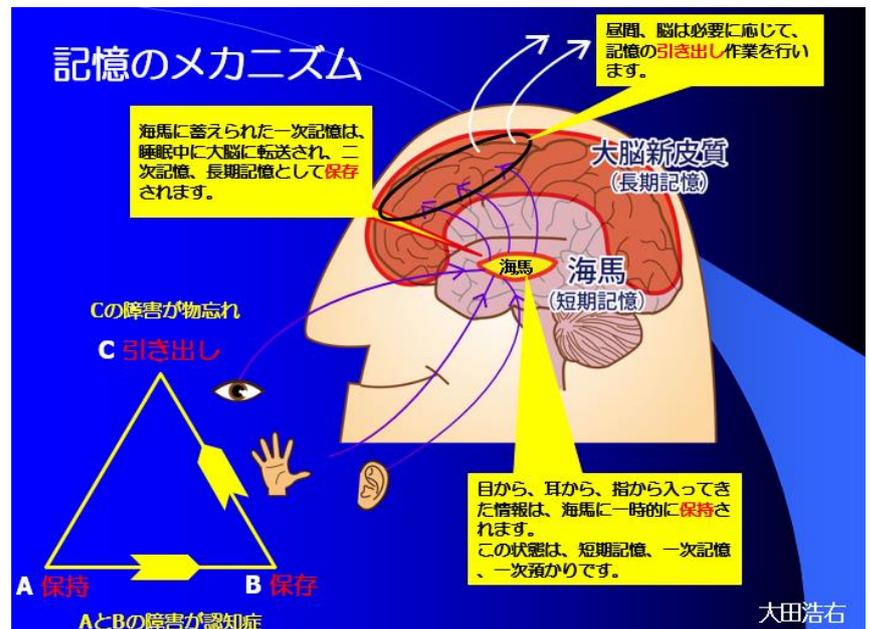
**サビ落とし** ⇒ 夜10時～3時の5時間を**黄金睡眠**と呼びます。抗酸化ホルモン・成長ホルモンにより昼間に**活性酸素**でさびた体の**サビ落とし**を行い⇒**免疫力を回復**しています。早寝早起きは今も昔も健康の秘訣です。黄金睡眠を大切にしましょう。



## 記憶

記憶を作る時間 ⇒ 夜の10時～3時の**黄金睡眠**

目から、耳から入ってきた情報はまず海馬に保存されます。海馬は前頭葉と協力して必要な情報を選別(LTP)し、不必要な情報や曖昧な情報を消去(LTD)し、記憶として保存します。この一連の記憶を作る作業は深いノンレム睡眠の来る夜10～3時の**黄金睡眠**時間帯に行っています。早く寝る子は賢いと言われる所以です。物忘れは遅寝、短時間睡眠によるものです。



## 会話習慣 おしゃべり散歩は脳を活性化する

人と対面し会話する時は、脳の機能はフル稼働状態になります。会話は話すだけではなく、表情の変化を伴います。なかでも笑顔は高次脳機能のトップにあると言われています。表情から相手の感情を読み取り、こちらの感情を調整し会話することは、言語・記憶中枢のある側頭葉から脳の総合職と言われている前頭前野を刺激し活性化します。認知症の予防にとって側頭葉、頭頂葉の一部そして前頭葉を活性化する会話はとても大切です。会話は脳の一部を集中して使うのではなく、感情に関係する扁桃体、帯状回、記憶に関する海馬を、そして相手の表情を読み取り適切に反応していくためには、視覚中枢はもちろん、感情の扁桃体、上側頭溝、楔状部などいろいろな部分をバランスよく使うことによって成り立ちます。

ただし、気を遣い過ぎるストレスな人間関係は、脳健康には逆効果です。楽しく過ごせる人との会話や立ち話程度で良いので、不快にならない会話を心がけましょう。また、同居する家族がいる人は、積極的に楽しい話題で会話しましょう。散歩しながら、楽しくおしゃべりすることは、最も効果的です。



# ＜高齢者が避けるべき薬＞

高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015 老年医学会編、高齢者が避けるべき薬 国立保健科学大学院疫学部門、PPI の長期使用はアセチルコリン合成に影響する(カロリンスカ大学 2020)

## 1 高齢者における漫然としたスタチン使用は可能なかぎり避けるべきである

コレステロールは細胞活動のエネルギー源です。コレステロール自体に悪玉 LDL、善玉 HDL の区別はありません。コレステロール(元は油脂)の代謝には糖代謝が深く関わっているため、油脂や糖の摂りすぎ、運動不足の生活は脂質異常、ひいては生活習慣病を引き起こします。6年前の2014年、日本循環器学会／人間ドック学会・日本脂質栄養学会はコレステロール基準値をめぐる論争を戦わせましたが、勝敗は決まりませんでした。結論は、高齢者は低栄養になりやすく、低コレステロールによる生存率の低下、認知症発症リスクの増加などが指摘され、男も女も①脂肪、炭水化物、タンパク質のバランスよい食事、②30分以上歩く、③よく眠る、④快便、を基本としスタチンに頼らない生活習慣の改善を目指すべきとなりました。

### 日本におけるスタチン製剤

シンバスタチン	リポバス
プラバスタチンナトリウム	メバロチン
フルバスタチン	ローコール
アトルバスタチン	リピトール
ピタバスタチンカルシウム	リバロ
ピタバスタチンカルシウム OD	リバロ OD
ロスバスタチン	クレストール
ロスバスタチン OD	クレストール OD

注：臨床試験の再解析の結果、シンバスタチンは認知機能低下の進行を遅らせる可能性が示唆されたスタチンです。(Geifman et al.,2017)

## 2 高齢者における H2 ブロッカーの使用は可能な限り避けるべきである 比較的安全性の高い制酸薬 PPI であっても長期使用は可能な限りさけるべきである

強酸性の胃酸は食物の殺菌による細菌環境の調整、栄養分を分解し吸収しやすい形に変える作用があります。H2 ブロッカー、プロトンポンプ阻害薬(4~8 週間処方制限あり)など、薬により胃液の酸度を下げると細菌の繁殖を招き肺炎の原因になります。また腸内フローラを傷つけ腸における消化吸収障害のリスクを高めます。結果として II 型糖尿病のリスクを高めます。(参考文献: Gut. 2020

Sep ;Gutjnl-2020-322557.doi:10.1136/gutjnl-2020-322557.online ahead of print)

ビタミン吸収障害のなかでも B12(vitamins japan83-7 2009)の欠乏はホモシステインを増加させ神経障害である認知症、アルツハイマー病、パーキンソン病などの進行を助長することが指摘されています。活性型ビタミン D3 吸収にも影響し、骨粗鬆症、認知症、各種神経障害の進行を助長すると指摘されています。鉄は Fe<sup>3+</sup>の形で摂取され胃酸やビタミン C などにより Fe<sup>2+</sup>に還元され吸収しやすい形に変えられます。胃酸の酸度が下がると鉄の吸収障害につながります。その他、微量元素である亜鉛、銅、セレンなどの吸収障害にもつながります。65 歳を過ぎたら、特に 70 歳を過ぎたら制酸薬の内服は可能な限り避けるべきです。

H2 ブロッカー		プロトンポンプ阻害薬:8 週の処方制限あり	
シメチジン	タガメット	オメプラール	オメプラゾール
ラニチジン	ザンタック	オメプラゾン	
ファモチジン	チオスター	ランソプラゾール	タピゾール
ガスター	ガスターD	タケプロン	タケプロン OD
ニザチジン	アシノン	ラベプラゾール	パリエット
ラフチジン	プロテカジン	ネキシウム	
		タケキャブ	

## 3 高齢者における睡眠薬の使用は可能な限り避けるべきである

睡眠は人の欲望の中でランク 1 位とされています。3 日断食はできても 3 日断眠は至難拷問です。夜間の入眠困難、中途覚醒などの睡眠障害は勉強や仕事など生活の質を落とします。睡眠障害に対する薬は抗アセチルコリン作用、抗ヒスタミン作用、抗 $\alpha$ 1 作用などを持ち、脳活動を抑え睡眠効果を発揮します。したがって 60 歳以上では認知機能の低下へのリスクがあります。そのため、処方前に認知テストを受けていただき、認知機能低下が疑われる場合は脳 MRI 検査が必要です。検査結果を確認の上、処方内容を検討します。

## 寝なきゃ 損ばかり

睡眠は脳の疲れを取る上で大切な役目を果たしています。脳の休息と脳活動でたまったゴミ  $\beta$  アミロイドペプチドの洗浄です。そして記憶の増強 LTP と不要な記憶の消去 LTD です。重くなったパソコンから不要なデータを消去すると容量に余裕が戻り、動きは速くなります。脳も不要な記憶を消去することによって認知機能 記憶力が良くなります。脳のゴミ掃除と記憶の整理整頓してくれる睡眠は、認知機能の改善に貢献しています。

## 本当に睡眠薬は認知症につながるのか？

高齢者に安全な睡眠薬は、認知症危険因子となる薬理作用、抗アセチルコリン作用、抗ヒスタミン作用、抗  $\alpha 1$  作用のない薬となります。残念ながらこのような薬は睡眠作用が弱く不眠症の薬としては役に立ちません。

GABAを増やすバルプロ酸(デパケン、セレニカなど)、ガバペンチン(ガバペン)、セロトニン鎮静作用により睡眠を誘発する選択的セロトニン再取り込み阻害薬 SSRI セルトラリン(ジェイゾロフト)には鎮静作用はあるが睡眠作用は弱い。

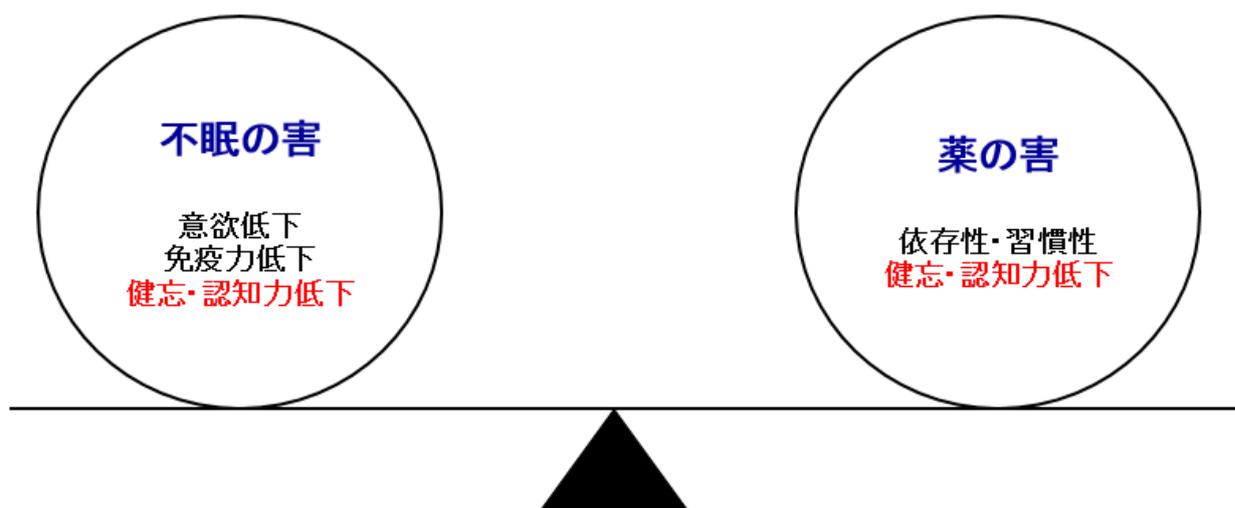
同じくセロトニン再取り込み阻害作用とノルアドレナリン再取り込み阻害作用を持つミルタザピン(リフレックス)は不安を軽減し脳を鎮静化するため睡眠導入因子として作用しますが、抗ヒスタミン作用が強いため高齢者には不向きです。

うつ治療薬デュロキセチン(サインバルタ)とミルタザピン(リフレックス)を併用するカリフォルニアロケット療法は有名ですが高齢者には不向きです。

非定型抗精神病薬であるリスペリドン(エビリファイ)は睡眠効果を持つ魅力的な薬ですが、抗アセチルコリン作用、抗ヒスタミン作用を持ち高齢者には不向きです。その点、アリピプラゾール(エビリファイ)は高齢者にも使用できますが睡眠への作用は弱い。

## 実際の処方

デパケン、リーマス、リスペリドンは双極性障害の気分安定化薬として有名です。薬理作用は不明な部分が多いのですが、この3剤にも睡眠を深くする作用が知られています。三環系抗うつ薬(トリプタノール、ノリトレン、トフラニール、アナフラニール、アモキサシ)は眠気の副作用が不眠症に効果を発揮します。三環系は75~150mgで認知機能低下を来す報告があります。10mg以下の低用量がおすすです。



◎厚労省が認可している 4 種類の抗認知症薬の治療効果は弱い

	A) NMDA受容体拮抗薬		B) AchE阻害薬		
薬品名	メマリー錠	レミニール錠	アリセプト錠	クセロンパッチ	リバスタッチパッチ
メーカー	第一三共	ヤンセンファーマ (武田薬品)	エーザイ	ハルティスファーマ	小野薬品
一般名	メマンチン塩酸塩	ガラントアミン臭化水素酸塩	ドネペジル塩酸塩	リバスタチグミン貼付剤	
薬価収載	2011年6月	2011年3月	2004年6月	2011年7月	
規格	5mg, 10mg, 20mg OD5mg, OD10mg, OD20mg	4mg, 8mg, 12mg OD4mg, OD8mg, OD12mg 内服液4mg/m <sup>2</sup>	3mg, 5mg, 10mg D3mg, D5mg, D10mg 細粒、ドライシロップ、内服ゼリー	4.5mg, 9mg, 13.5mg, 18mg	
働き	過剰なグルタミン酸を抑え、グルタミン酸による悪影響から神経を守る。	アセチルコリンを分解する酵素アセチルコリンエステラーゼの働きを阻害し、脳内アセチルコリンを増やす。アセチルコリン受容体のアロステリック部位に結合して神経の働きを高める。	アセチルコリンを分解する酵素アセチルコリンエステラーゼの働きを阻害し、脳内のアセチルコリンを増やす。	アセチルコリンを分解する酵素アセチルコリンエステラーゼの働きを阻害し、脳内のアセチルコリンを増やす。	
代謝経路	腎排泄	肝・腎代謝	肝代謝	エステラーゼにより分解 肝代謝	
適応重症度	中等度～高度	軽度～中等度	軽度～高度	軽度～中等度	
効能	中等度及び高度アルツハイマー型認知症における認知症進行の抑制	軽度及び中等度アルツハイマー型認知症における認知症進行の抑制	アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症による認知症進行の抑制	軽度及び中等度アルツハイマー型認知症における認知症進行の抑制	
用法用量	1日1回 維持量: 20mg 高度腎機能障害は10mg 1週ごとに5mgずつ漸増	1日2回 維持量: 16mg 1か月ごとに8mgずつ漸増	1日1回 軽度～中等度: 3mgより開始、1～2週間後に5mg 高度: 5mgで4週間以上経過後10mgに増量	1日1回 維持量: 18mg 1か月ごとに4.5mgずつ漸増 維持量に達するまで適宜増減可能	
主な副作用	眠気、痙攣、失神、めまい、便秘、体重減少、頭痛	嘔吐、下痢、食欲減退、動悸	興奮、暴言、暴力、歩行障害、嘔吐、下痢、頭痛、眠気、不眠、手のふるえ、口唇のふるえ	かゆみ、かぶれ、食欲不振、下痢、頭痛、眠気	
薬価	10mg錠 240.7円 20mg錠 430.4円	4mg錠 100.8円 8mg錠 179.8円 12mg錠 226.9円	5mg錠 265.4円 10mg錠 473.3円	18mg 415.1円	

注:レミニール、アリセプト、リバスタチグミンは、同種類製剤のため、重複処方はできません。薬効は弱いですが少量を組み合わせると有効なことがあります。大きな問題は、現在発売されている 4 種類の薬が有効なのは、処方して1～2年しかないという論文発表が複数あります。

## 脳機能改善効果が期待される薬

アルツハイマー型認知症の症状発現 10 年くらい前から、「物忘れが多くなったかな」という主観的認知障害 SCI、軽度認知障害 MCI の期間が 10 数年あります。この段階なら認知症の回復を期待できるかもしれないという研究成果が次々と発表されています。そのなかから有力候補としてメラトニン、バルプロ酸、リチウムについて紹介します。

### 1) メラトニン

代表は抗酸化ホルモン、メラトニンです。副作用が少なく、安心して内服できます。睡眠リズム改善に使用される量よりは数倍多い量が試みられていますが、効き方には個人差があります。

メラトニンの持つ強い抗酸化作用は認知機能の改善に効果があるとする実験的報告は多数ありますが、人に対する大規模ランダム化比較試験はまだありません。実際に臨床で使用してみてメモリー、アリセプトなどと同程度かやや有効の印象です。

メラトニンは 1mg で生物学活性は 3 倍ありますので予防には 1mg で十分です。治療の場合は医師の指示に従って下さい。10mg を超えると時にうつ反応を来たすことがあり、私は少量の三環系抗うつ薬を併用しています。認知機能によいと言われているバルプロ酸、レベチラセタムとの併用も行っていきます。

2003 年日本と米国の共同研究では、メラトニンは酸化とアミロイド病変を抑制する。2009 年ドイツの研究では、メラトニンは新生神経の生存を調整する。2017 年コロンビアとスペインの共同研究では、メラトニンはミトコンドリア機能を増加することで神経幹細胞の分化と生着を促進する。2018 年中国の研究では、メラトニンはカイニン酸由来の傷害から海馬神経を守る。同じく中国の研究では、メラトニンはアミロイド  $\beta$ 1-42、P-タウタンパクの発現を減少させるなど多くの報告があります。

極めて安価なメラトニンに対する製薬メーカーの興味はゼロに等しく、大規模製薬メーカーのない中国の先進的研究が目立っています。

#### 【参考文献】

1. Shi C, Zeng J, Li Z, et al. Melatonin Mitigates Kainic Acid-Induced Neuronal Tau Hyper phosphorylation and Memory Deficits through Alleviating ER Stress. *Front Mol Neurosci*. 2018 Jan 24;11:5. eCollection 2018.
2. Gong YH, Hua N, Zang X, et al. Melatonin ameliorates A $\beta$ 1-42 -induced Alzheimer's cognitive deficits in mouse model. *J Pharm Pharmacol*. 2018 Jan;70(1):70-80. Epub 2017 Oct 10.
3. Mendivil-Perez M, Soto-Mercado V, Guerra-Librero A, et al. Melatonin enhances neural stem cell differentiation and engraftment by increasing mitochondrial function. *J Pineal Res*. 2017 Sep;63(2). Epub 2017 May 18.
4. Ramírez-Rodríguez G, Klempin F, Babu H, et al. Melatonin modulates cell survival of new neurons in the hippocampus of adult mice. *Neuropsychopharmacology*. 2009 Aug;34(9):2180-91. Epub 2009 May 6.
5. Matsubara E, Bryant-Thomas T, Pacheco Quinto J, et al. Melatonin increases survival and inhibits oxidative and amyloid pathology in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neurochem*. 2003 Jun;85(5):1101-8.

## 2) バルプロ酸

てんかんの治療薬であるバルプロ酸(デパケン、セレニカ)、レベチラセタム(イーケプラ)、トピラマート(トピナ)を少量使用することで、認知症の発症を遅らせるという臨床試験が、現在続けられています。記憶の原理は、記憶の第一次中枢海馬(短期記憶)と、記憶の第二次中枢前頭葉(長期記憶)の連携プレーによって行われます。日中、目、耳、指から入ってきた情報は、海馬に蓄積されます。この海馬に蓄積された情報は、夜間睡眠中に前頭葉に転送され、長期記憶となります。軽度認知障害 MCI の人や慢性的睡眠不足の人は、情報の送り先前頭葉が疲弊しているため、送り先がなくなった海馬は、興奮状態になると考えられています。この海馬の興奮を鎮めるため、疲弊した前頭葉を元気にする薬剤として抗てんかん薬と三環系抗うつ薬が注目されています。ただし三環系抗うつ薬の抗コリン作用は認知症にとって有害なため 10 mg未満の少量にとどめるべきです。

- 海馬の興奮を鎮めると、認知機能の改善が見られるという動物実験の結果に基づいて、少量のレベチラセタムの人の認知症への効果が期待され、話題となっています。→文献 1.2.3

治験の段階では、65mg~125mg/日の効果が認められています。一方で、1錠 250mg/日での効果はないことが判明しています。→文献 2

現在フェーズ II のデータしか出ていません。最近、米国ジョンズホプキンス大学を中心に、第三相試験が行われています。

→ <http://www.alzforum.org/therapeutics/agb101>

未だ治験中で作用機序が解明されていない薬剤なので厚生労働省は治療薬として認可していません。内服する場合は、患者と家族への十分な説明の基に同意が必要となります。

- 決定的な治療薬の存在しない認知症患者にメラトニン、少量のバルプロ酸、レベチラセタムを一定期間内服して、効果を見る価値はあると考えています。

- ・バルプロ酸(デパケン、セレニカなど)抗てんかん薬 →文献 5、6、7、9

- ・レベチラセタム+トピラマート(トピナ)抗てんかん薬 →文献 4

- ・クエチアピン(セロクエル)、リチウム、フルオキセチン(プロザック)向精神薬

- ・ドネペジル(アリセプト)、メマンチン(メマリー)記憶改善薬 →文献 9

- ・ヒューペルジン A →文献 8

文献 1: Neurobiol Learn Mem. 2013 May;102:7-11. doi: 10.1016/j.nlm.2013.02.001. Epub 2013

Feb 13. Effects of levetiracetam, an antiepileptic drug, on memory impairments associated with aging and Alzheimer's disease in mice.

文献 2: Neuroimage Clin. 2015 Feb 21;7:688-98. doi: 10.1016/j.nicl.2015.02.009. eCollection 2015.

Response of the medial temporal lobe network in amnesic mild cognitive impairment to therapeutic intervention assessed by fMRI and memory task performance.

文献 3: Neuroreport. 2016 Jun 15;27(9):705-9. doi: 10.1097/WNR.0000000000000601.

Levetiracetam inhibits oligomeric A $\beta$ -induced glutamate release from human astrocytes.

文献 4: CNS Neurosci Ther. 2013 Nov;19(11):871-81. doi: 10.1111/cns.12144. Epub 2013 Jul 27.

Antiepileptics topiramate and levetiracetam alleviate behavioral deficits and reduce neuropathology in APP<sup>swe</sup>/PS1<sup>dE9</sup> transgenic mice.

文献 5: Curr Alzheimer Res. 2013 Mar;10(3):261-9.

Valproic acid attenuates neuronal loss in the brain of APP/PS1 double transgenic Alzheimer's disease mice model.

文献 6: Cell Mol Neurobiol. 2014 Aug;34(6):805-12. doi: 10.1007/s10571-013-0012-y. Epub 2014 Jun 18.

Valproate improves memory deficits in an Alzheimer's disease mouse model: investigation of possible mechanisms of action.

文献 7: Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai). 2016 Oct;48(10):930-938. Epub 2016 Sep 10.

Gender difference in valproic acid-induced neuroprotective effects on APP/PS1 double transgenic mice modeling Alzheimer's disease.

文献 8: Expert Rev Neurother. 2016 Jun;16(6):671-80. doi: 10.1080/14737175.2016.1175303. Epub 2016 Apr 20.

### 3) リチウム 天然の気分安定化薬

人は24時間周期で変動する生理現象と一緒に生活しています。この24時間周期のことを概日リズム(体内時計)と言います。この体内時計を正常に動かしている時計遺伝子は大脳視交叉上核にあります。時計遺伝子→体内時計→24時間概日リズム→気分安定→良好な睡眠となります。最近リチウム(リーマス)と時計遺伝子→24時間概日リズム→気分安定→良好な睡眠→健康な認知機能の関係に注目が集まっています。リチウムが概日リズムの周期や位相の形成と睡眠・認知機能に直接関与していると考えられています。

なぜリチウムが認知症薬としての期待が高まっているのか、その基礎になる薬理作用についてお話しします。グリコーゲン合成酵素-3(glycogen synthase kinase3)、略してGSK-3はグリコーゲン代謝の重要な因子であり細胞分裂、細胞増殖に関わることが知られています。特に2型糖尿病の治療、アルツハイマー病、神経変性疾患の有望な治療標的として多くの創薬プログラムの焦点となっています。GSK-3阻害薬はアミロイドβの除去、炎症の軽減、オートファジーの増強などによりアルツハイマー患者さんや中枢神経系疾患の患者さんに対し治療効果を示す可能性が期待されています。しかし残念ながら大半のGSK-3阻害薬は動物治験の段階で臨床治験に至っていません。

長期間臨床的に使われている唯一のGSK-3阻害薬はリチウムです。アルツハイマー病の薬物候補として大きな期待をこめて臨床治験が行われました。しかし、治験の第一相試験(臨床薬理試験)で薬の量を増やしていく段階で腎毒性により終了になっています。私たちがアルツハイマー病に使用する量は50~200mg/日の少量で、安全性は十分に保たれる範囲の処方量です。精神科で用いる300~600mgの高用量ではありません。

#### 【その他の注目される成分】

##### ポリアミン(スペルミジン)

腸内フローラを豊かにし、免疫系のバランスを整えて脳や神経のデトックスを促進する。納豆やヨーグルトなどの発酵食に多く含まれる。

##### 性ホルモン(エストロゲンなど)

脳内で産地消費される性ホルモンには、記憶を改善する作用を持つことがわかってきた。

##### ビタミンやミネラル類

複雑な体の代謝を助ける作用があり、微量でも恒常性を維持する上で重要な成分が多い。

### 4) メトホルミン

世界で1億人以上の2型糖尿病に使われている薬です。メトホルミンは中東原産のガレガ(マメ科)から抽出されたピグアナイドです。薬理作用は十分に解明されていませんが、①糖代謝に関連した作用、②抗認知症作用、③抗癌作用、④不妊生殖医療作用、⑤抗加齢作用などが知られています。抗認知症効果についての最近の研究ではアルツハイマー型認知症になる10年以上前からあるとされる軽度認知障害MCIの段階でメトホルミンはインスリン分泌や血糖をうまくコントロールすることで認知症発症を抑制するのではないかという報告が見られます。しかしまだ適切な投与量についての研究成果は出ておらず、最大用量2000mgの10分の1から8分の1の量は長期内服可能で安全性が高いとされています。また、メトホルミンは糖化ストレスを制御する作用により神経細胞のアポトーシスを抑制するなど、メトホルミンの抗酸化作用に注目が集まっています。

## 認知症の経過

### 認知症の予防は、MCI の早期発見から

#### 50 歳～ 認知症ドック ⇒ 認知症早期発見

厚生労働省は、65 歳以上になると、4 人に 1 人は隠れ認知症 MCI がいると警告しています。MCI の前の段階に生理的認知低下による SCI 主観的記憶障害があります。SCI は 50 代から始まります。この SCI の段階で認知症予防に取り組めば MCI は回避できます。



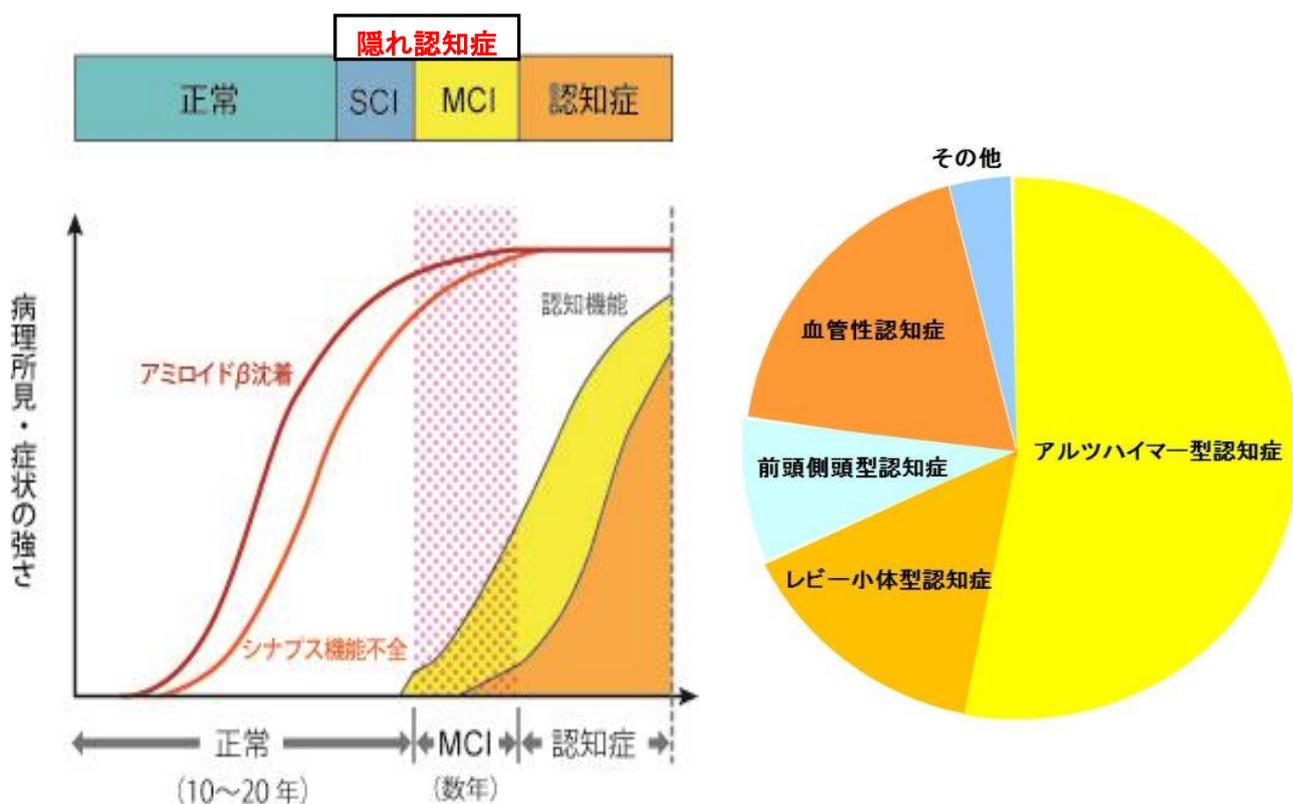
MCI は、軽度認知障害と呼ばれ、日常生活動作は正常なのですが、本人、家族共に、なんとなくおかしいと、記憶障害を訴えます。学会の認知症分類にないため、MCI 軽度認知障害は、隠れ認知症と言われており早期発見・早期介入が大切です。



この MCI 軽度認知障害を早期に発見し、適切な予防対策を取れば、認知症の発症を止めたり、遅らせたり、元に戻すことができます。



私は MCI 軽度認知障害を問診・血液検査・画像検査の 3 点セットで早期発見に努めています。



## 主な認知症の特徴

	アルツハイマー型認知症	レビー小体型認知症	前頭側頭型認知症
画像	海馬を中心に脳の広範囲に萎縮が見られる	はっきりとした脳の萎縮は見られないことが多い	前頭側頭葉に萎縮が目立つ
性差	女性に多い	やや男性に多い	
初期症状	物忘れ	幻視妄想、うつ状態、パーキンソン症状	他人への配慮ができなくなる
特徴的な症状	物忘れ、取り繕い、物取られ妄想、徘徊	認知の変動、幻視妄想、うつ、自律神経症状、睡眠時異常行動、パーキンソン症状	ルールが守れなくなる 周囲の状況にかかわらず自分が思った通りの行動をする
経過	徐々に進行する 適切な治療によりMCIの段階なら100%回復可能 アルツハイマー初期なら治療に反応する	調子の良い時と悪い時を繰り返しながら進行する	後頭葉が保たれている初期は日常生活に問題を生じない。 しかし自発性の低下と常同行動が高頻度に見られる。 後頭葉から基底核まで障害が及ぶと急速に症状悪化する。



## ○ ミニメンタルステート検査 MMSE

MMSE は 1975 年、米国のフォルスタインらが開発した口頭による見当識・記憶力・計算力・言語理解・図形把握など、1 問 10 秒間で回答する 1 問 1 点方式の 11 問 30 点満点です。どの位の点数から認知機能低下を疑うのか、医師の経験により多少異なります。健康人は 27 点以上を取ります。MMSE は感度が低く、アルツハイマー病の早期の変化には不適ですが発症している人には効果的な検査です。

### <評価>

MMSE 得点数	あなたの点数	判定
30～27 点		正常
26～24 点		MCI 軽度認知障害疑い
26～22 点		MCI 軽度認知障害
23 点以下		認知症疑い
20 点以下		認知障害あり

注：高感度の認知症検査

CNS バイタルサイン、ブレイン HQ などは年齢における%タイルを計算します。精度の高い検査は検査に時間がかかり受診者のストレスにもなり、私は行っておりません。

### 【状況評価問診】

#### ○ 大友式認知症予測テスト

物忘れの始まり、あるいは認知症のごく初期の状態をご自身や家族などが、簡単に知ることができます。家族の評価基準は以下の通りです。

0～8 点		正常	物忘れも老化現象の範囲内。疲労やストレスによる場合もあります。8 点近かったら、気分の違う時に再チェックを。
9～13 点		要注意	数ヶ月単位で間隔を置いて再チェックを。認知症予防策を生活に取り入れる必要があります。
14～20 点		要診断	認知症の初期症状が出ている可能性があります。家族にも再チェックしてもらい、結果が同じなら、治療を開始します。

注：他の問診表として、日本では、まだ馴染みは薄いですが、ヨーロッパで一般的に使われているライズバーグの 7 段階スケール GDS。モーリスの簡易観察尺度 AD8 - J。初期認知症徴候観察リスト OLD など。

## ○ ライズバーグの7段階スケール GDS

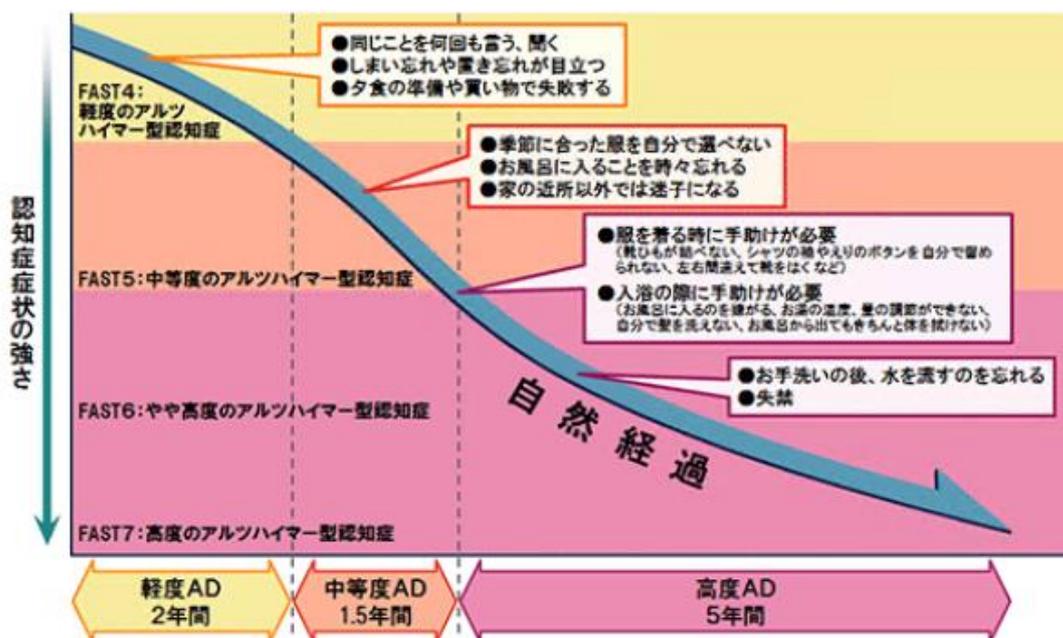
GDS 7段階	1	2	SCI	3	MCI	4	5	6	7
年数	30-50年	約15年		0		7	9	10.5	13
MMSEの得点	29	29		29	25	19	14	5	0

このスケールの価値は、国際的に使われているミニメンタルステート検査と統計的な相関が出ており、使いやすく便利です。

コメント: 私の臨床経験から、健常者が20点以下を取ることはまずありません。20点以下の場合、認知症の疑いが強いと考えるべきです。同様に、長谷川式認知症スケールでも健常者が20点以下を取ることは極めて稀です。20点または21点は大きな壁です。

## 認知症のわかりやすい経緯

家族に対し予後を解りやすく図に示したFASTはわかりやすい。



## 【認知症危険因子の血液検査】

認知症の危険因子、受診者の弱点を調べて治療していきます。

危険因子としては、炎症反応高感度 CRP、HbA1c、インスリン抵抗性 HOMA-R、ホモステイン、甲状腺機能 TSH・FT3・FT4、ビタミン D、亜鉛など。

### ➤ 高血糖そして糖化

細胞、特に神経細胞は酸化ストレスと糖化ストレスに弱い。過ぎたる糖は**細胞毒**です。過剰な糖はたんぱく質にくっつき、たんぱく質を変性させ機能を妨げ、慢性炎症の原因、万病の原因となります。これを**糖化**といいます。高血糖が続けば大量のインスリンが分泌されます。絶えず高インスリン状態が続くと細胞はインスリンに対する反応が鈍くなります。これを**インスリン抵抗性**といいます。高インスリンが続くと**インスリン分解酵素 IDE** が消費されます。このインスリン分解酵素 IDE はアミロイド  $\beta$  の分解も行うため、IDE の欠乏はアミロイド  $\beta$  の蓄積につながります。

### ➤ HbA1c

基準範囲	要注意	異常	受診者
5.5 以下	5.6~6.4	6.5 以上	

### ➤ インスリン抵抗性 HOMA-R:

正常	インスリン抵抗性の疑い	明らかな抵抗性あり	受診者
0.3~1.6 未満	1.6~2.5 未満	2.5 以上	

### ➤ 炎症反応 高感度 CRP:1500ng/dL 以下

基準範囲	要注意	異常	受診者
1500ng 以下	900ng 以上	1500ng 以上	

### ➤ 血中アルブミン/グロブリン:1.8g/dl 以上

アルブミンは強い抗酸化作用と血液浄化作用を持つ

基準範囲	受診者
1.1~2.2	

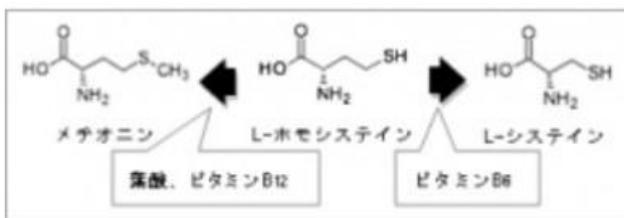
➤ 甲状腺機能

- ・遊離 T3: 活性型ホルモンでその日のうちに消費される: 3.2~4.2pg/mL
- ・遊離 T4: 貯蔵型ホルモン: 1.3~1.8ng/dL
- ・遊離 T3/リバーズ T3: この比率は最も重要な甲状腺機能を表す: 20 以上

	基準範囲	要注意	受診者
TSH	0.4~4.2	2.0 以上	
FT3	2.5~5.0	2.5 未満	
FT4	0.8~1.7	0.8 未満	

➤ 総ホモシステイン:

ホモシステインは必須アミノ酸メチオニンの中間代謝産物です。ホモシステイン値が高いと循環器疾患死亡率や認知症を高めると考えられています。ホモシステイン代謝を円滑にするにはビタミン B6、B9 葉酸、B12 が必要です。



基準範囲	受診者
男: 7.0~17.8 女: 5.3~15.2	

➤ ビタミン D 3 :

25ヒドロキシコレカルシフェロールで測定  
 ビタミン D は遺伝子を活性化します。  
 その遺伝子には腫瘍形成の抑制、炎症の抑制、  
 脳シナプス生成と維持に不可欠です。

基準範囲	受診者
50~80ng	

➤ ビタミン B コンプレックス

・ビタミン B6: 30~50 μg/L

基準範囲	受診者
50~80ng	

・ビタミン B9 葉酸: 10~25ng/mL を目標

基準範囲	受診者
10~25ng	

・ビタミン B12: 基準値 200~350pg/mL、500pg/mL 以上が目標

基準範囲	受診者
200~350pg	

➤ **亜鉛**

インスリンの合成・貯蔵・放出、神経保護作用：100  $\mu\text{g}/\text{dL}$  が目標、75  $\mu\text{g}/\text{dL}$  未満は亜鉛不足  
亜鉛補充は慎重に。

基準範囲	要注意	受診者
100 $\mu\text{g}$	75 $\mu\text{g}$ 未満	

➤ **エストラジオール**

基準範囲	受診者
50～250 $\mu\text{g}$	

➤ **プロゲステロン**

女性ホルモン異常値の場合は専門医へ紹介

基準範囲	受診者
1～20 $\text{ng}$	

➤ **遊離テストステロン**

男性ホルモン

基準範囲	受診者
男性 70 歳以上： 4.6～16.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$	
女性：0.8～1.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$	

➤ **血中コルチゾール ECLIA 法**

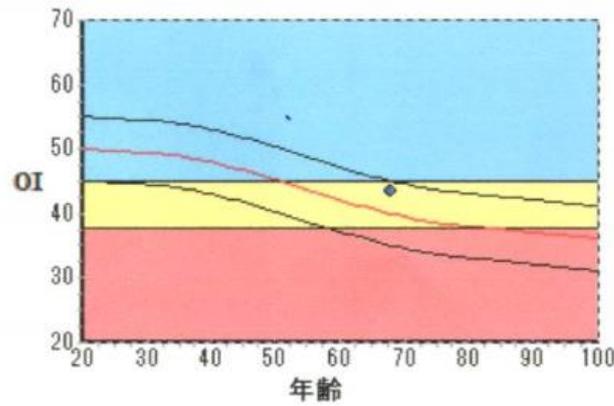
コルチゾールはストレスで増加します。高いコルチゾール値は脳神経に障害を起こします。

基準範囲	受診者
7.07～19.6 $\mu\text{g}$	

<その他>

- インターロイキン 6
- 高感度  $\text{TNF } \alpha$
- ApoE4 遺伝子検査：12,000～18,000 円

## 【骨密度検査】



参照データベース: **アジア**

骨粗鬆症指数: **43.3**

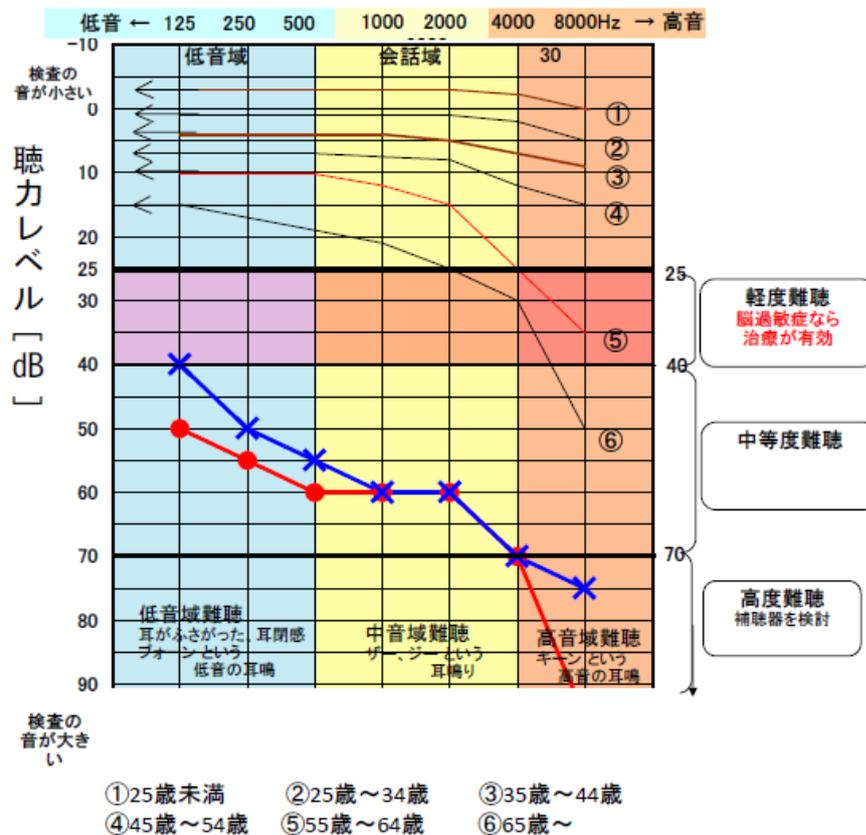
超音波伝播速度: **1365.9 m/s**

T スコア: **-1.37** (若年齢標準偏差比較値)

Z スコア: **0.66** (同年齢標準偏差比較値)

## 【聴力検査】

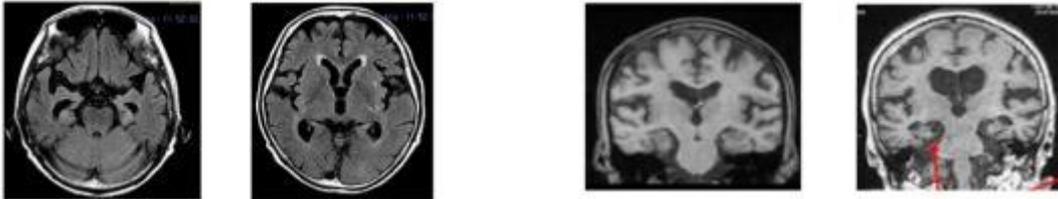
右の耳 ●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●●  
左の耳 ×××××××××× ××××××××××



# 【画像診断】

## MRI 検査 VSRAD advance2 解析

MRI 検査により記憶中枢と言われている海馬および海馬傍回の萎縮の程度を人工知能 AI が解析します。Z スコアと呼ばれています。



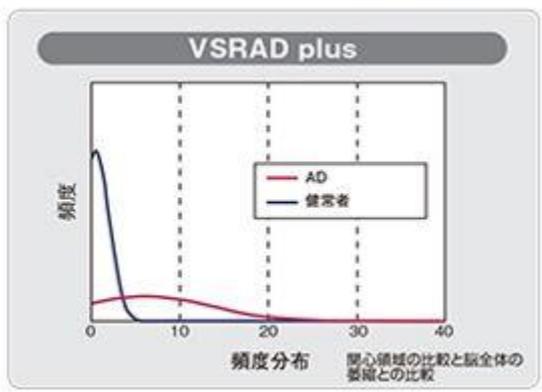
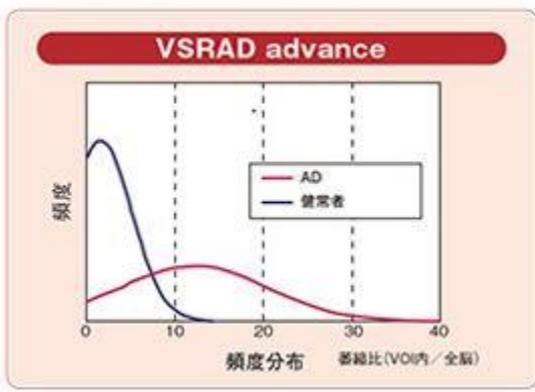
Z スコア解析結果(自動算出)

灰白質解析結果[関心領域: VOI for AD: T7.0]

<p>(1) VOI 内萎縮度: <b>Severity of VOI atrophy</b> (VOI 内の 0 を超える Z スコアの平均)</p> <div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px; margin-left: 200px;"></div>	<p>(2) 全脳萎縮領域の割合: Extent of GM atrophy (全灰白質内の Z スコア&gt;2 の領域の割合)</p> <div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px; text-align: right; margin-left: 100px;">%</div>
	<p>(3) VOI 内萎縮領域の割合: Extent of VOI atrophy (VOI 内の Z スコア&gt;2 の領域の割合)</p> <div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px; text-align: right; margin-left: 100px;">%</div>
	<p>(4) 萎縮比 (VOI 内/全脳): Ratio of VOI/GM atrophy (全脳萎縮を 1 とした割合)</p> <div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px; text-align: right; margin-left: 100px;">倍</div>

萎縮度	Z スコア値	判定
0 度	0~1	萎縮はほとんど見られない
I 度	1~2	萎縮がやや見られる
II 度	2~3	萎縮がかなり見られる
III 度	3 以上	萎縮が強い

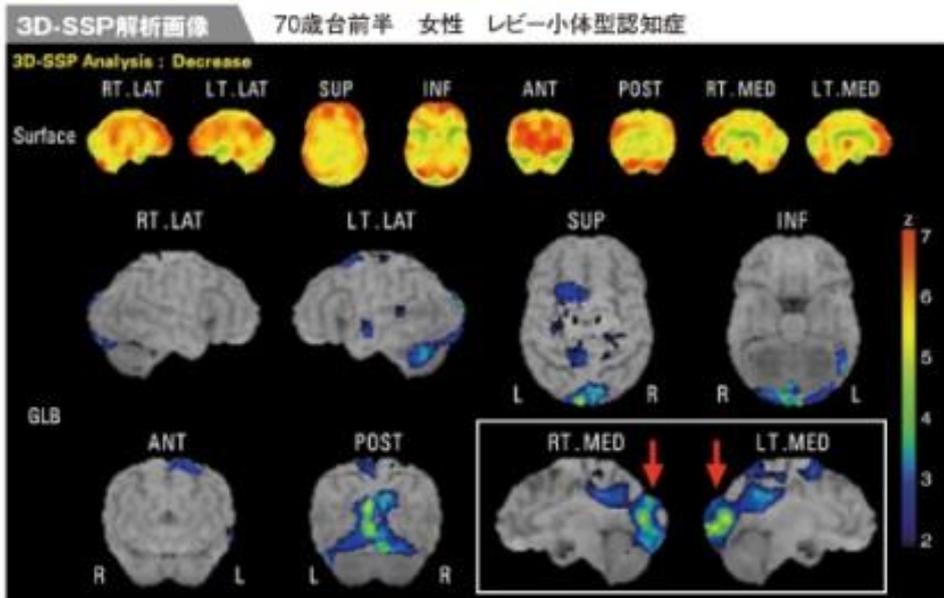
萎縮比 (VOI内/全脳)
〈参考値〉\*\*



全脳に対する VOI 内萎縮比 8 倍以上

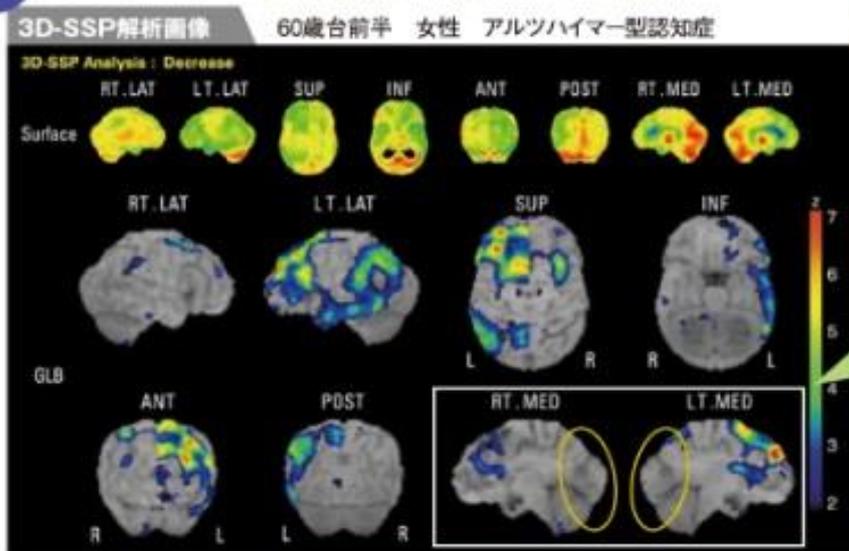
# 脳スペクト検査

## パービューザミン®注 による脳SPECT検査



血流低下が両側の後頭葉内側部に認められる(→)。これはレビー小体型認知症に特徴的な血流低下パターンである。

## 対照 アルツハイマー型認知症の脳SPECT画像



血流低下が後頭葉に進展していない。

アルツハイマー型認知症との鑑別が可能に

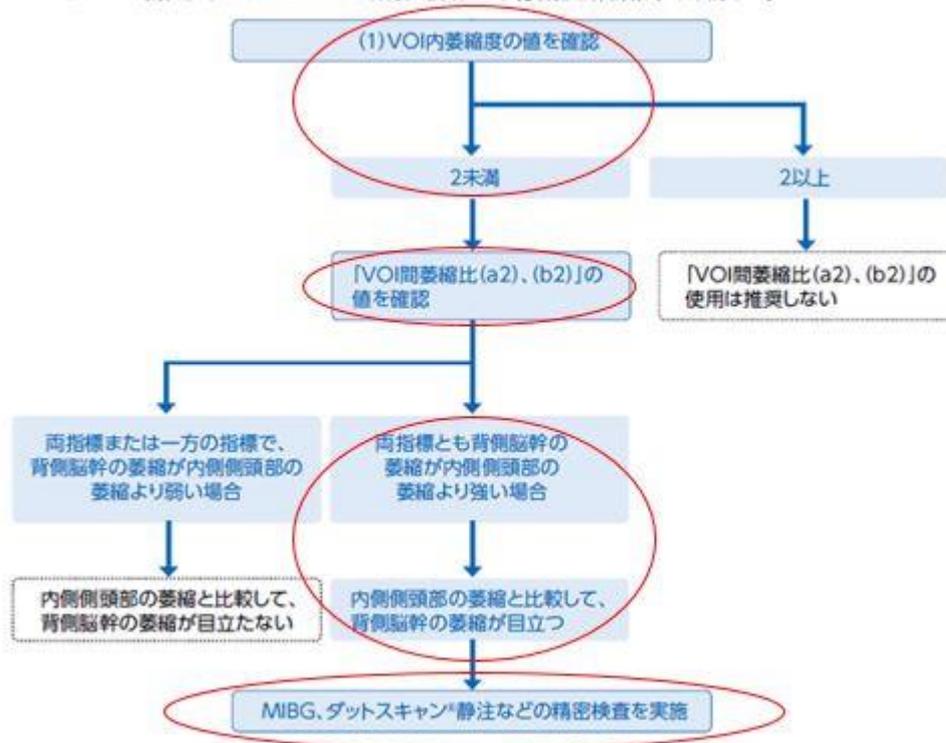
血流低下に違いが!

シスメックス社提供

## ダットスキャン検査

特にZスコア VOI 内萎縮度が 2 未満と萎縮が軽度で背側脳幹 VOI 萎縮比 a2、b2 共に 0.2 以上のケースではダットスキャン検査は有用です。

ご使用方法 認知症、とくにADやDLBを疑う場合、VOI間萎縮比解析結果を確認する。



Matsuda H, et al/Neuropsychiatric Disease and Treatment2019;15 2715-2722

### ■ データ紹介: VOI間萎縮比の識別率評価

本プログラムの「VOI間萎縮比(背側脳幹/内側側頭部)」を用いて、DLBとADの識別率評価を行った結果が、下記の通り報告されています。

正診率	65.2%
感度	50.6%
特異度	75.6%

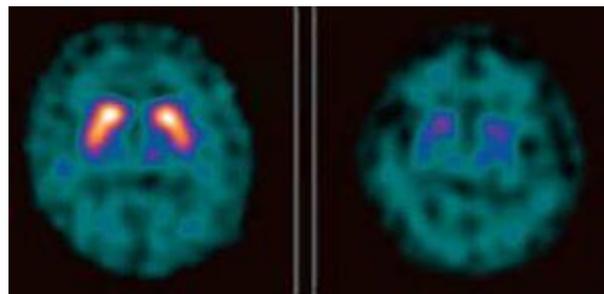
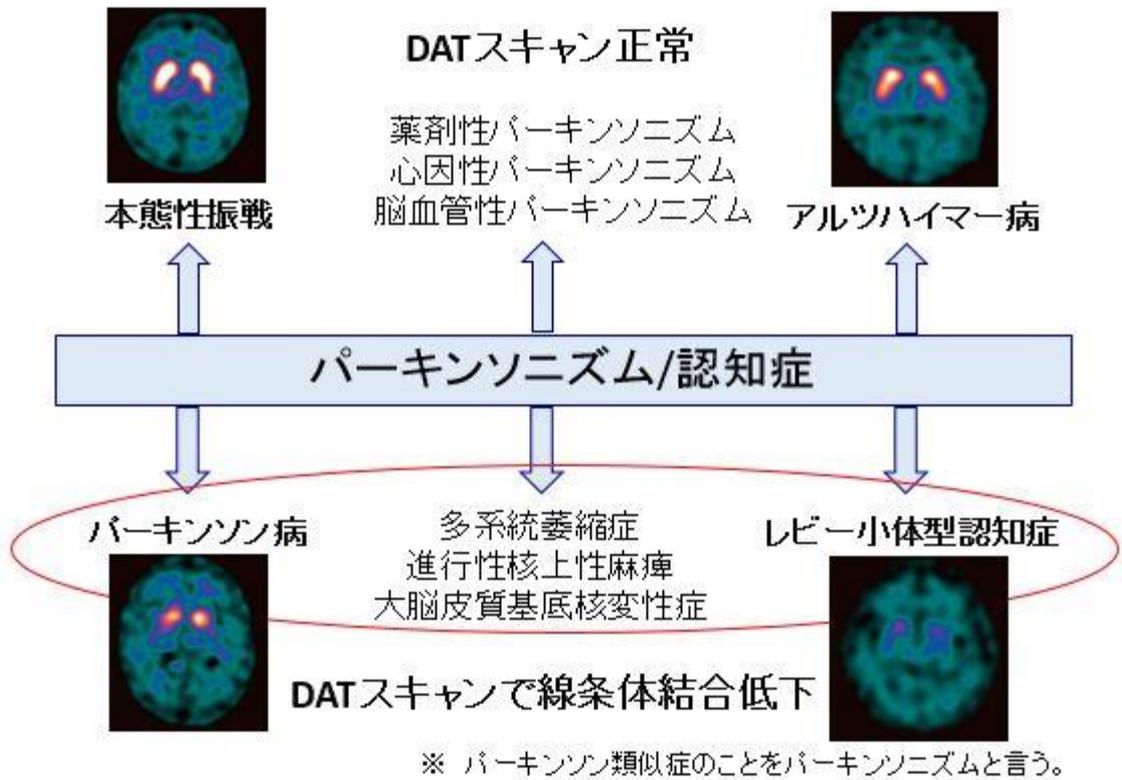
#### 【対象・方法】

研究参加施設10施設において、診断基準を満たし臨床的にDLBと診断された239名およびAD385名の計624名のうち、学習データ414名、テストデータ210名とし、DLBとするカットオフを次の値とし、識別率評価を実施。

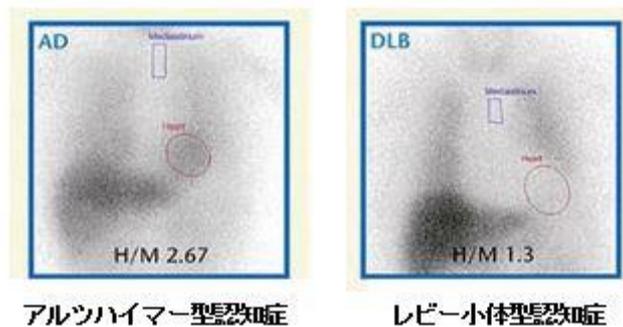
#### DLBとするカットオフ値:

- (1)内側側頭部VOI内萎縮度 <math>< 2</math>
- (a2) 灰白質VOI間萎縮比  $\geq 0.2$
- (b2) 白質VOI間萎縮比  $\geq 0.2$

Matsuda H, et al/Neuropsychiatric Disease and Treatment2019;15 2715-2722



脳萎縮も軽度、認知症も軽度だが認知に変動がある、ダットスキャンも低下している場合、MIBG 心筋シンチグラフィはレビー小体型認知症の早期発見に有用です。



	ダットスキャン	MIBG 心筋シンチグラフィ
アルツハイマー型認知症 AD	正常	陽性
レビー小体型認知症 DLB	低下	陰性

## 参考資料

### 認知症に効くかもしれないサプリメント

製品名	販売	参考価格 ／月	主成分 1	主成分 2	主成分 3
アサヒ シューワーベギンコ イチョウ葉エキス	アサヒグループ食品	¥4,900	イチョウ葉エキス	ギンコライド(イチョウ葉)	テルペンラクトン (イチョウ葉)
メモリエイト	日本薬師堂	¥3,758	イチョウ葉エキス	ココナッツオイル	レシチン
キノウケア	日本薬師堂	¥5,594	遠地(オンジ・生薬)		
オメガ3クリル S	SHIRATORI WELPHARMA	¥5,500	DHA(オキアミ)	クリルオイル(オキアミ)	アスタキサチン
エクストラバージン ココナッツオイル	株式会社ハンズトレーディング(輸入)	¥1,777	中鎖脂肪酸		
MCT オイル	日清他		中鎖脂肪酸		
ジオフェルン Z	Liberty co.Ltd.	¥6,480	ジオスゲニン	トランス型レスベラトール(赤ワイン)	ギンコライド
DHA・EPA「きなり」	さくらの森	¥5,695	DHA・EPA(カツオ)	ナットウキナーゼ	クリルオイル
メモリン	レキオファーマ	¥6,000	ヒューペルジン A	クルクミン	DHA
ピクノジェノール	Natural Harmony(輸入)	¥4,526	ピクノジェノール		
フェルラブレイン PLUS	セラピュア	¥5,980	フェルラ酸	ホスファジルセリン	ビンマカイナール
月読(つくよみ)	株式会社 PHI Communications	¥9,600	フェルラ酸	アンゼリカ(西洋トウキ)	ヤマブシタケ
有機ブラッククミンシード オイル	NS Oils Lyd. (各社輸入)	¥2,000	チモキノン(ニゲラサチバ種子)		
高純度「プラズマローゲン」	(株)アドバンスト・メディカルケア	¥13,500	プロズマローゲン(ホタテ)		
プラズマローゲン&レッド DHA	株式会社ウェルネス・ワン	¥13,800	プロズマローゲン(鶏肉)	ホスファチジルコリン-DHA(魚卵)	フェルラ酸
エグノジリン S	株式会社ドクタープラネット	¥16,200	大豆ホスファチジルコリン	卵黄ホスファチジルコリン	
卵黄コリン	株式会社トウ・キューピー	¥4,590	卵黄ホスファチジルコリン	ビタミン B 群・E	
サポートメモリープレミアム	株式会社ハピネス	¥12,960	ホスファチジルセリン	ビタミン B 群	

製品名	リン脂質	アセチルコリン系	フィトケミカル	抗酸化作用	神経細胞保護	血液サラサラ系	血管拡張	血糖抑制	抗炎症	抗凝固	免疫活性	ホルモンバランス	糖代謝	ケトン代謝
ココナッツオイル・MCT オイル				●	●			●	●		●	●	●	●
アサヒ シュワーベギンコ イチョウ葉エキス			●	●	●	●	●			●				
メモリエイト	●		●	●	●	●	●			●	●		●	
キノウケア			●	●		●		●	●				●	
オメガ3クリル S				●		●				●				
ジオフェルン Z			●	●	●	●	●			●	●	●		
DHA・EPA「きなり」				●		●				●				
メモリン			●	●	●	●				●				
ピクノジェノール			●	●	●					●				
フェルラブレイン PLUS			●	●			●							
月読(つくよみ)			●	●							●	●(♀)		
有機ブラッククミンシードオイル			●	●	●									
高純度「プラズマローゲン」	●				●									
プラズマローゲン&レッド DHA	●	●	●	●	●	●				●				
エグノジリン S	●	●												
卵黄コリン	●	●												
サポートメモリープレミアム	●													

## 追加

アシュワガンダ(インド人参):ストレスに有益

ナスヤカルマ(点鼻オイル):コリン作動性神経機能の改善に有益

ユビキノール:ミトコンドリア機能改善に有益

SPM アクティブ(EPA、DHA の代謝産物):抗炎症作用が期待される。

クルクミン:抗酸化、抗炎症、抗アミロイド作用、肝臓・脾臓の機能を助ける



## <参考>

アクティベートビタミン B コンプレックス、クアトロ・アクティブ、バイオアクティブ

コンプリート B コンプレックス、コエンザイム B コンプレックス、NOW FOODS

ビタミン D3

