

総説

認知症につながる身体疾患

田口真源¹⁾、野田明子²⁾¹⁾ 医療法人静風会大垣病院、²⁾ 中部大学生命健康科学部生命医科学科

要 旨

2023 年、認知症基本法や認知症施策総合戦略(新オレンジプラン)も制定され、共生や予防に関心が集まるようになった。しかし、これらの施策は認知症そのものを克服するものではなく、認知症の人たちがいかに尊厳をもって生活できるかに主眼がおかれ、予防も一次予防(発症予防)ではなく二次予防(進行予防)が中心である。一方で疾患修飾薬の保険収載が決まり、Mild Cognitive Impairment (MCI)よりさらに前の preclinical 段階での診断や一次予防に目を向ける時代に入りつつある。おりしも、Lancet 誌において 2017 年と 2020 年に介入により修正(予防)可能な病態についての論稿が掲載された。Lancet 誌はまだすべての領域を網羅しているものではないが、知見を踏まえて考察したい。

1. Lancet の報告

認知症の予防可能な危険因子を挙げ、潜在的に予防可能なものは 40%であるとした。この中にはうつや糖尿病などが含まれている¹⁾(図 1)。

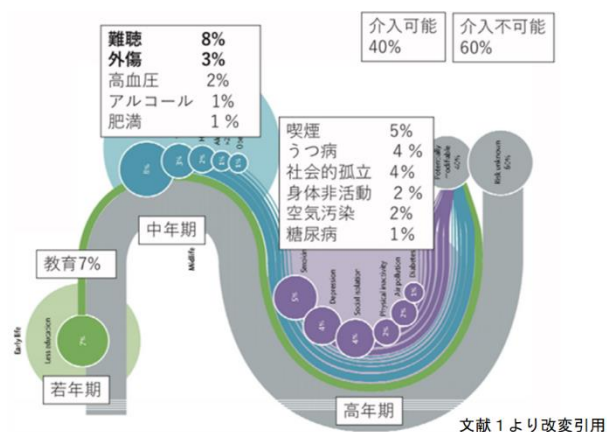


図 1 予防可能な危険因子

「医学的な予防」という視点を強調するために Alzheimer type Dement (ATD) や Vascular Dementia (VD) リスクファクター(ハザード比 2 以上)であり、患者数も多い精神科の障害(うつ、睡眠障害)と関連障害(高血糖、糖尿病)に総合的に取り組む必要があると

考えられる。特にうつ、睡眠障害は認知症において単なる併存障害や合併症と考えられ、認知症との関連を過小評価されている傾向がある。また、糖尿病については、認知症との関連を指摘する報告が多く、認知症予防としての運動と関連して大きなトレンドになる可能性がある。糖尿病は認知症だけでなく、うつや睡眠障害をはじめ、統合失調症や発達障害との関連から精神科領域でもよくみられ、精神科領域でも取り組む優先順位が高い合併症である。さらに、うつ、睡眠障害、糖尿病の患者数は多く、5 疾病の該当疾患で common disease であるといつて差支えない。認知症予防の観点から精神科医療の必要性を強調することは医療経済的にも医療政策的にも有意義なことである。

2. 難聴

Lancet の知見以前にも認知症と難聴の関係は知られており、河崎²⁾は認知症と難聴の関係について3通りの考え方を考察している。

① 共通病理仮説(図 2): ATD と加齢性難聴間に共通する病理が存在し、加齢性難聴の聴覚経路に

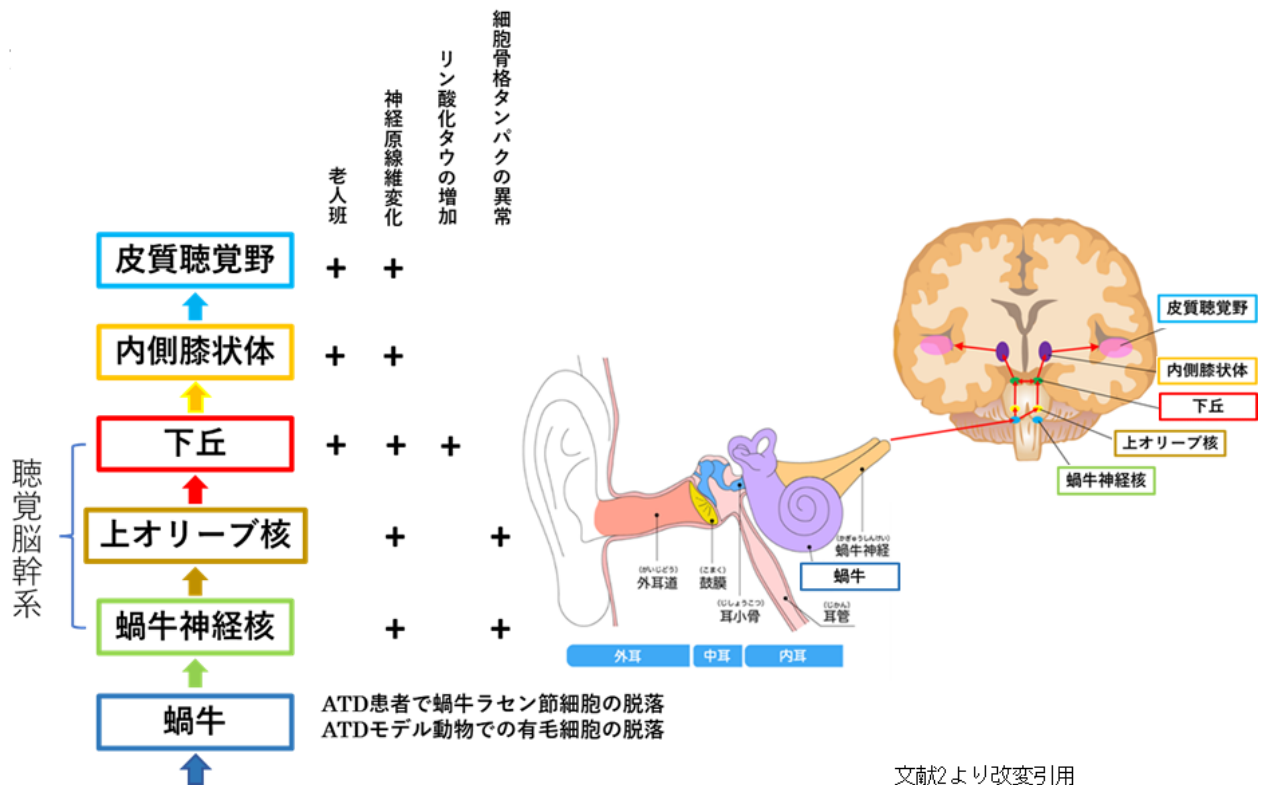


図2 共通病理仮説

Amyloid beta ($A\beta$) や神経原繊維変化が認められ、経変性過程の結果とする考え方である。

- ② カスケード仮説(図3): 聴力障害による感覚情報の入力量減少が認知機能に影響を与えて、社会参画が少なくなることを介して間接的認知機能に影響を及ぼす。

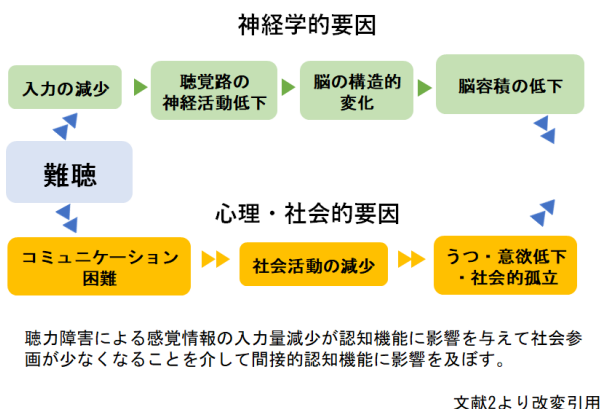
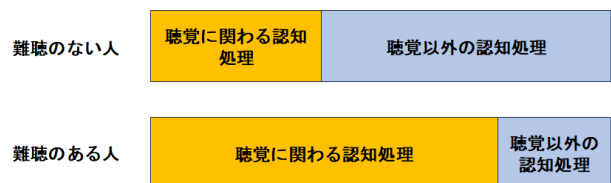


図3 カスケード仮説

- ③ 認知負荷量仮説(図4): 聴力障害をカバーするために認知機能が費やされることにより、認知機能発現に必要な脳機能が不十分となり、認知機能低下が惹起されるという考え方である。

能低下が惹起されるという考え方である。



聴力障害をカバーするために認知機能が費やされることにより、認知機能発現に必要な脳機能が不十分となり、認知機能低下が惹起される(エビデンスが乏しく疑問視する声もあり)

文献2より改変引用

図4 認知負荷量仮説

3. 嗅覚障害

嗅覚障害は

- 呼吸性嗅覚障害(鼻腔内に障害)
- 末梢性神経障害、嗅粘膜性嗅覚障害(嗅粘細胞体～軸索)
- 中枢神経性嗅覚障害(嗅球～中枢)

の3つに分類される。i と ii が検知閾値(何かが臭う)機能であり、iii が識別機能(何のニオイか判る)である³⁾。

1980 年代より ATD にはしばしば嗅覚障害があることが報告されている。神経原線維変化は海馬より先に嗅内野皮質から始まる(図5)。識別能力障害(＝中枢性嗅覚)が検知閾値障害に先行して起こる⁴⁾。

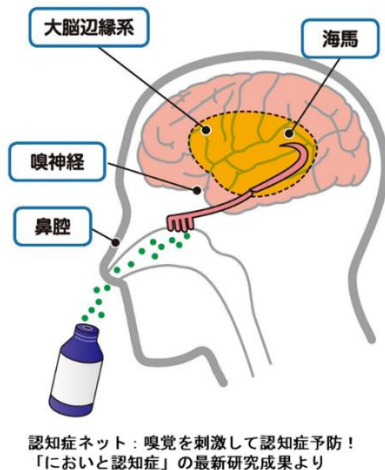


図 5 嗅神経と海馬

嗅覚障害は前駆症状という意義だけでなく、①食品の腐敗に気がつかない、②ガス漏れに気がつかない、③火事に気が付くのが遅れる、④食事がおいしくない(食べ物の味がおいしくない)、⑤料理に失敗する(鍋、食材の焦げ付き、味付けが濃くなる、調味料を間違える)、⑥花などの香りを楽しめない、⑦香水やコロンの付け過ぎで周りを不快にさせる、⑧介護者が嗅覚障害に気がつかず無理強いする、⑨ニオイに関連した周りの会話に入れない、などの日常生活上の問題も指摘されている⁵⁾。また、Mild Cognitive Impairment (MCI) からのコンバートでも嗅覚障害を伴っている方が有意に高率であるという⁶⁾。

なお、耳鼻科的には健常老人でも 80 歳以上の超高齢者では 60～80%に嗅覚低下が 50%に嗅覚完全脱失が認められるといわれているが⁷⁾、前駆症状として、想定する年齢は 50 代 60 代であり、これはやはり重要な所見といえる。

4. うつ

うつ病と認知症の関係については鑑別診断が議論されてきた。うつ病から認知症への移行や合併はしばしば経験することであり、そういった視点から現在、

うつ病は ATD の重要なリスクファクターとして認識されるようになった。

うつと ATD の関係については

- i 初期の症状である場合
 - ii 精神症状 Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD) の一部の症状である場合
 - iii 若年期にうつの病相があり、ある時期 ATD に進展した場合
- の3つのプロセスが考え得る(図 6)。



図 6 うつと ATD

- i 初期の症状である場合
- ii 精神症状 (BPSD) の一部の症状である場合

内外の疫学調査の結果から、うつ症状は明らかに独立した認知症のリスクファクターであることが示されている。

また、従来うつ病が重症化した症状の一つとされた「仮性認知症」は可逆性でうつ病が寛解すると消失するものと考えられてきた。しかし、馬場ら⁸⁾によると、長期の追跡調査では1年で3%、2年で12%、3年で50%以上、さらに8年以上になると89%が認知症への移行があると報告している。すなわち、「仮性認知症」は認知症の重大な警告症状であり、認知症と連続性を有する前駆症状であるとされる。

つまり、「仮性認知症」は ATD 移行の要因であり、先行するうつ病(late onset depression :LOD)があると ATD への進展がある。また、LOD 経過中に「仮性認知症」が存在すると、さらに ATD に移行するリスクが高まるとされる⁹⁾¹⁰⁾。

iii 若年期にうつ病の病相があり、ある時期 ATD に進展した場合

さらに注目しなければならないのは時間的に連続性がない若年期のうつ病の存在から ATD への移行もあり、調査時点でのうつ症状の有無に関係なく、むしろうつ病の既往が ATD 発症のリスクを高める(ハザード比 3.76)¹¹⁾。そして、うつ病が再発を繰り返すとリスクが高くなり、1回の再発毎に14%リスクが増える⁹⁾¹²⁾。Byers ら¹³⁾が2011年にうつ病から ATD への進展の生物学的機序を紹介しており、しばしば引用されている(図7)。

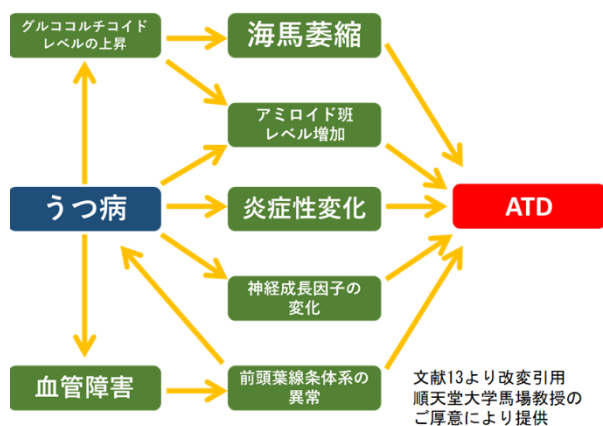


図7 うつの認知症への移行

この内、うつ病における海馬の萎縮(図8)は以前から言われている¹⁴⁾¹⁵⁾。病的にはうつ病の病歴がある ATD の患者は病歴のない患者より海馬におけるアミロイド斑や神経原繊維変化が強く、初めて診断されたときの神経変化も進行していることが多く、認知機能障害の進行も早い¹⁶⁾。Sheline ら¹⁷⁾¹⁸⁾はこの萎縮は抗うつ剤による治療で回復するが、反復性うつ病では、海馬体積が有意に減少し、萎縮の程度はうつ病エピソードの回数と相関していることを報告した。このことは上記の再発を繰り返すと1回につき14%リスクが上がるという知見¹⁹⁾と相関するようと思われる。

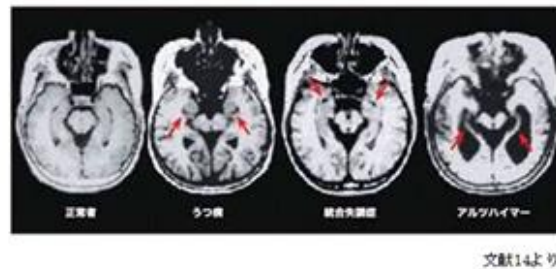


図8 うつ病における海馬の萎縮

5. アミロイド関連うつ

馬場¹⁹⁾は若年群(40歳未満)、中年群(40以上65歳未満)、高齢者群(65歳以上)の3群でうつ病性障害患者と健常者の $A\beta 40/A\beta 42$ 比を比較した。いずれの群でも $A\beta 40/A\beta 42$ 比は高かった。このことから、アミロイド代謝異常が若年発症のうつ病でも将来の ATD 発症の危険因子となるとしている。

Namekawa²⁰⁾は、血漿中 $A\beta 40/A\beta 42$ が高い人は認知機能も障害されており、高齢のうつ病患者は高齢になってからの発症でも若年の時に血漿中 $A\beta 40/A\beta 42$ が高い。高齢発症患者の血管病変より若年発症患者において、アミロイド代謝異常が関与していた」とし、直近老人性うつより若年のうつの方がリスクとなると説明している。

高齢者にうつ症状の評価、血漿中の $A\beta 40$ と $A\beta 42$ の測定、神経心理学的検査を施行したところ、うつ病群は $A\beta 40/A\beta 42$ 比が高く、言語、視空間認知、遂行能力が低下していた。また、うつ病群内における $A\beta 40/A\beta 42$ 比の比較では、 $A\beta 40/A\beta 42$ 比が高い群では記憶障害が有意に多く認められたという²¹⁾。

6. 睡眠障害

ATD では視交叉上核の変性脱落により、概日リズムの障害を起こしやすい²²⁾²³⁾。これに関連して、メラトニンの分泌も健常高齢者では深夜にピークがみられるが、ATD 患者ではピークが多相性になり、ピーク時のメラトニン濃度が低下している(図9、図10)²⁴⁾²⁵⁾。

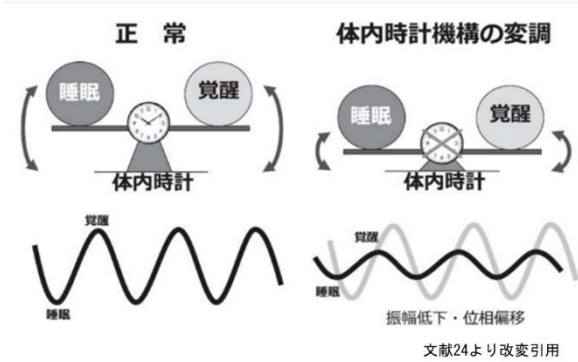


図9 体内時計の変調

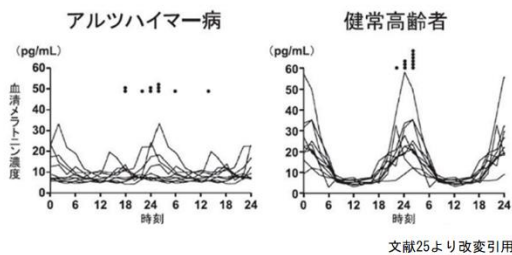


図10 メラトニンの分泌

さらに、概日リズムはせん妄と関連し、夜間せん妄や夕暮れ症候群と関係することが示唆される。

Spira ら²⁶⁾は自己申告による睡眠変数と、ボルティモア在住の70人の中高年成人(53~91歳、平均年齢76歳)におけるA β 沈着の関係について、睡眠時間6時間以下であると、A β 沈着が有意に高かったと報告した。これは、短い睡眠時間や低い睡眠の質がATDと関係することを示唆している(図11)。

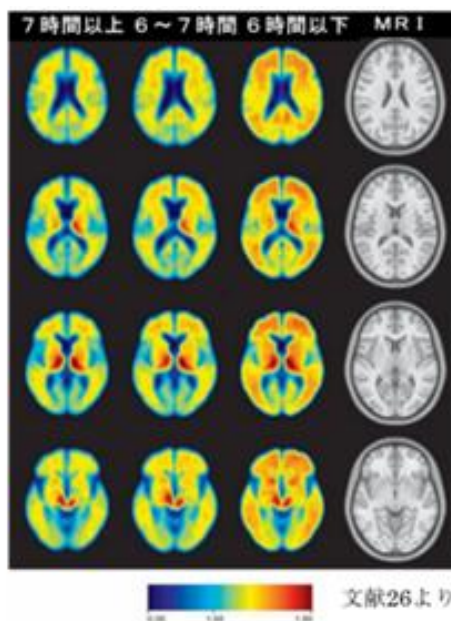


図11 高齢者の睡眠時間とA β 沈着

7. ATD の病態における睡眠の役割

A β の髄液中濃度は睡眠覚醒に伴い、日内変動を示す。すなわち十分な睡眠(深睡眠)をとった後はA β 濃度が低下する。言い換えれば深睡眠はA β の細胞外濃度の上昇を抑制し、ATD病理の伸展を予防する効果があると考えられる。

Ooms ら²⁷⁾は中年男性を対象に24時間の完全断眠をした群13名と断眠を行わなかった対象群13名で髄液中のA β 42、A β 40、タウおよび総タンパクを夕方(対象群の入眠前)と朝(対象群の覚醒後)に測定した。その結果、前述した朝のA β 42の濃度の低下が断眠群ではみられず、むしろ若干上昇していた。それに対し、A β 40やタウは断眠の影響を受けなかった。このA β 42が高濃度で経過することはA β 42の蓄積を進行させる。この蓄積が進行すると、末梢でのA β 42の濃度が低下し、A β 40/A β 42の比が高くなる。

Lucey ら²⁸⁾は加齢により中途覚醒の増加、深睡眠の減少、睡眠効率の低下および睡眠時呼吸障害の増加が進み、その結果、睡眠時脳代謝が亢進し、髄液中のA β が低下せず、脳内にA β が蓄積し、皮質ネットワークの障害により悪循環を生じ、AD発症リスクを高めるとしている(図12)。

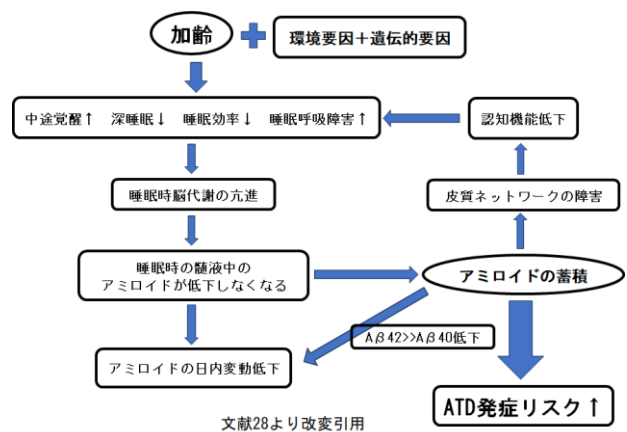


図12 ATD の病態における睡眠の役割

8. A β クリアランス

高齢者の孤発性アルツハイマー型認知症の主要因は加齢に伴うA β 除去能の低下である²⁹⁾。ここでいう除去能とは大きくわけて代謝と排泄に相当する。

その代表的なものは、①ネプリライシンやインスリン分解酵素などによる分解系、②Glymphatic system、血管周囲リンパ廃液路 (Intramural Periarterial Drainage pathway: IAPD pathway) および血液脳関門 (blood-brain barrier: BBB) に直接排泄する経路などの排泄系である。

Mawuenyeaga ら³⁰⁾によると、ATD では、コントロールと比較して $A\beta$ 42 および $A\beta$ 40 のクリアランス率が損なわれた。平均して、 $A\beta$ 40 または $A\beta$ 42 の生産率に違いはなかった。したがって、アルツハイマー病の一般的な後期発症形態は、 $A\beta$ クリアランスにおける全体的な障害によって特徴付けられる (図 13)。

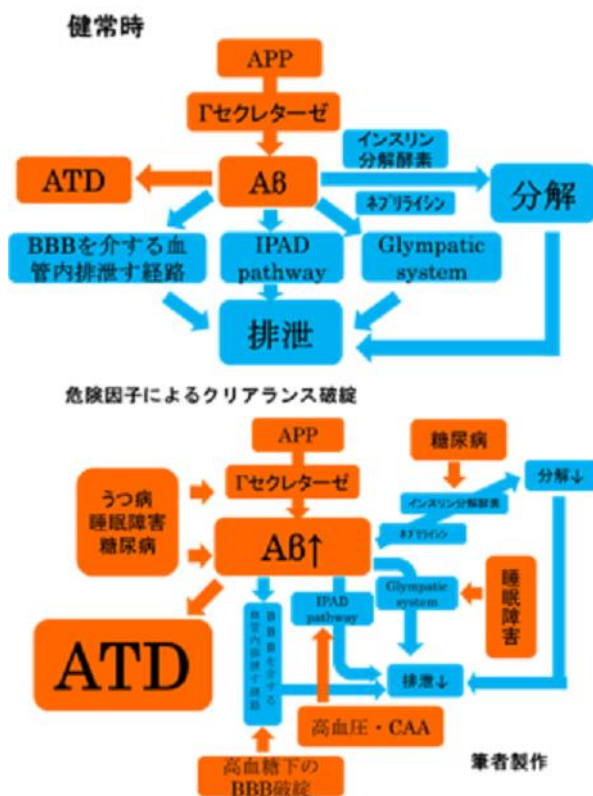


図 13 $A\beta$ クリアランス

9. Glymphatic system

代謝が活発であるにもかかわらず、脳には組織学的に同定されるリンパ管が存在せず、生じた有害物質などの脳脊髄液 (cerebrospinal fluid: CSF) からの排泄機序は明らかでなかった。近年、マウスの実験

から CSF はまずグリア細胞に取り囲まれた動脈周囲の隙間に流入し、その後、間質さらに静脈周囲腔を経てリンパ管に入り、最終的に大循環に戻ることが示された³¹⁾³²⁾。この排出経路は lymphatic system (リンパ系) と glial cell (グリア細胞) とを組み合わせ、Glymphatic system と命名された (図 14)。Xie ら³³⁾によるとこの排泄は覚醒時より深睡眠時に2倍の効率で行われた。これは深睡眠の際に間質腔が拡大するためであるが、拡大の原因はアストロサイトの縮小であるとされる。アストロサイトはノルアドレナリン濃度が高くなると膨張し、濃度が低くなると縮小する。ノルアドレナリンは覚醒時濃度が高くなると、それ自体でも深睡眠は減少する³³⁾⁻³⁵⁾。井上³⁶⁾はATDの発症後でも、睡眠障害はその増悪を助長するので、積極的に不眠の治療をすべきとしている。Glymphatic system 説では、 $A\beta$ の排泄のメカニズムが ATD の予防のカギになる可能性があることと、このシステムが $A\beta$ に特化したものではなく、タウや α シヌクレインについても関連している可能性があることから、魅力的であり、今後の研究成果に期待したい。

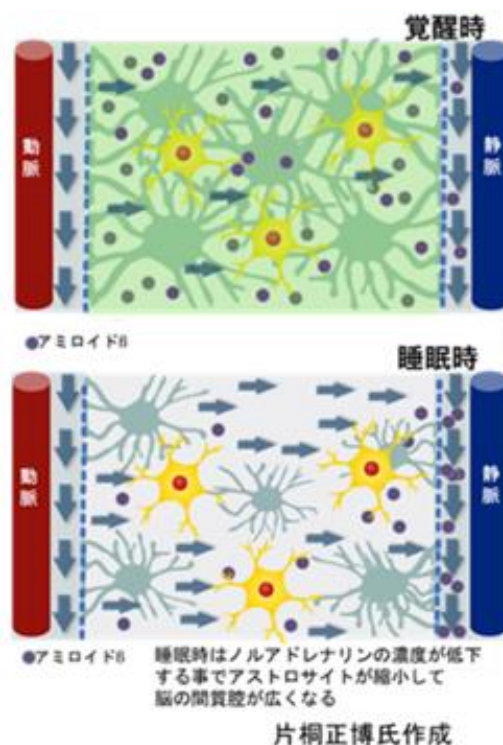


図 14 Glymphatic system

10. IPAD pathway

脳実質内組織間液は血管周囲腔より動脈拍動を原動力として動脈血流に逆行して流れ、頸部リンパ節に達する。この流れにそって $A\beta$ が排泄されるという経路である。

IPAD pathway の排泄機構の低下によって、特に動脈壁の基底膜に $A\beta$ (主に $A\beta 40$) が沈着する結果として脳アミロイドアンギオパチー(cerebral amyloid angiopathy: CAA) が引き起こされる。この CAA は ATD の 80-90% 前後に併存する病態である。また、IPAD pathway の経路は初期の $A\beta$ の沈着部位と合致している³⁷⁾。すなわち、本経路のうっ滞が CAA との病態と密接に関連し、加齢・動脈硬化や $A\beta$ による血管拍動性の低下が CAA の増悪因子として働く可能性がある³⁸⁾。

高血圧と関係する高血圧性脳小血管病においてラクナ梗塞とともに白質病変がみられることはよく知られているが、CAA においても高頻度に認められる。この白質病変は高度になると、アストロサイトが腫脹、空胞化する。これは睡眠時にみられたアストロサイトの縮小による Glymphatic system の効率化を阻害することになる³⁹⁾。これらの知見は CAA が $A\beta$ の主要な排泄経路である IPAD pathway とは直接に Glymphatic system とは間接的に関与していることを意味している(図 15)。

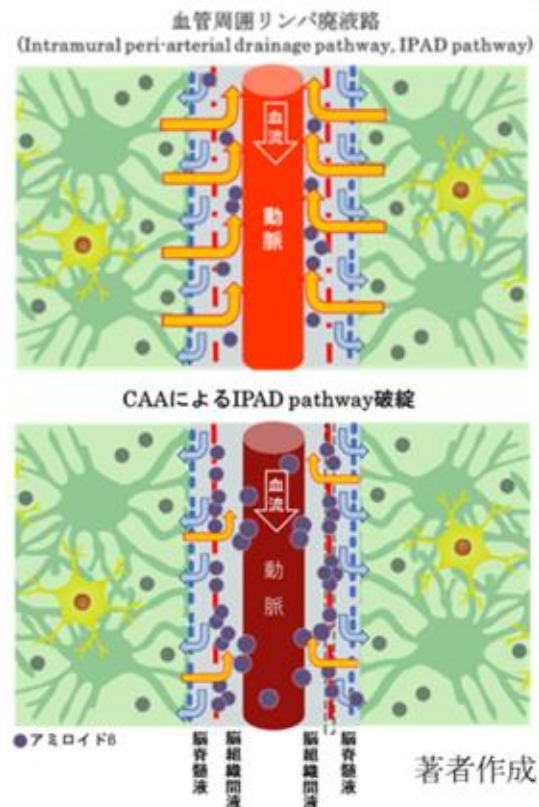


図 15 IPAD pathway と CAA

IPAD pathway や Glymphatic system に代表される排泄路は、 $A\beta$ に特異的なものではなく、リン酸化タウやレビー小体型認知症やパーキンソン症候群に関連のある、 α シヌクレインや前頭側頭型認知症を含めた前頭側頭葉変性症(frontotemporal lobar degeneration: FTL D)に蓄積がみられる、FTLD タウや FTL D-TDP などの排泄への関与も期待できるかもしれない。IPAD pathway の破綻については残念ながら関連する CAA も含めて有効な予防法は現在のところないが、Glymphatic system については睡眠との関連が深く、睡眠の質の向上が予防につながる可能性がある。

11. ATD と糖代謝

高血糖は終末糖化産物(AGEs)の産生や酸化ストレスの増強により動脈硬化を生じ、脳循環不全を引き起こす。脳循環不全は $A\beta$ の産生亢進や血管壁への沈着(アミロイドアンギオパチー)を介して脳循環不全を悪化させるという悪循環を引き起こす。

一方、脳内のA β の代謝にはネプリライシン(NEP)、エンドセリン変換酵素-1(ECE-1)に並んでインスリン分解酵素(IDE)の変化で⁴⁰⁾、糖代謝はA β の産生と分解の両方に関与している(図16)。

それは糖尿病がA β 産生亢進と代謝の抑制を惹起することを意味する。様々な疫学的研究で糖尿病の認知症リスクは1.5~2.2倍と言われており、特にインスリン抵抗性(インスリンが効きにくくなる)では4倍前後になるというデータもある。すなわち、インスリン抵抗性が引き起こす高血糖においてはインスリンが分泌されIDEはインスリン分解に利用されるため、A β の分解が行われず、蓄積が亢進する。一方、低血糖では脳神経への直接的なダメージを惹起する^{40) 41) 42)}。

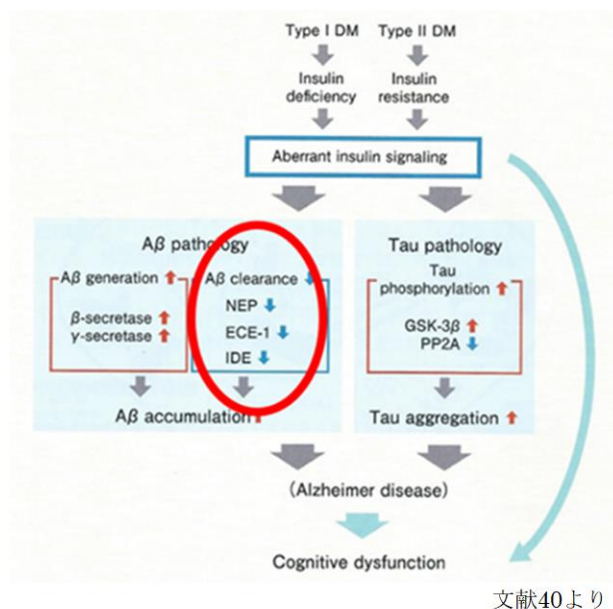


図16 糖代謝とATDの関係

12. アミロイドーシス

アミロイドは線維構造をもつ特異なたんぱく質の総称で、このアミロイドが全身臓器に沈着するものを全身性アミロイドーシス、一部の臓器に沈着するものを限局性アミロイドーシスという。ATDや2型糖尿病(Type2 diabetes: T2D)はその代表的疾患である。限局性アミロイドーシスについては材料となる前駆タンパク(ATDの場合はAmyloid precursor protein: APP)という材料が臓器によって異なるので、アミロイドも異なってくる。ATDではもちろんA β であるが、

T2Dの場合はIslet Amyloid Polypeptide(IAPP)とよばれ、インスリンが分泌される膵臓ランゲルハンス島 β 細胞に沈着する⁴³⁾。

13. A β とIAPPは相互に影響があるか?

A β とIAPPは構造の同一性が25%、類似性が50%あり(図17)、ともに、脳および膵臓でアミロイド凝集体を形成する。このA β -IAPP凝集体は単独の凝集体と同様に細胞傷害性を有する⁴⁴⁾。

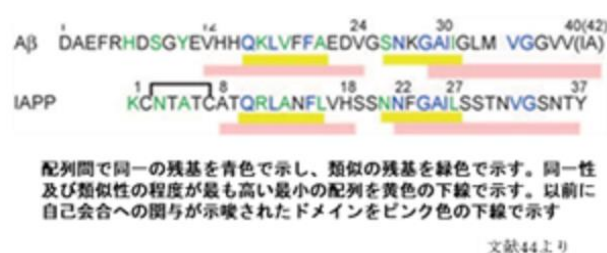


図17 A β とIAPPの主要構造

A β とIAPPは脳内だけでなく、膵臓 β 細胞内のアミロイド凝集体のなかに局在化し、この現象は非糖尿病患者ではみられなかった。さらに、過リン酸化タウ、ユビキチン、アポリポプロテインE、アポリポプロテインなどATDの病理がT2D患者のランゲルハンス島 β 細胞でも検出された研究や⁴⁵⁾、ATDとT2Dが併発している患者でIAPPが海馬に沈着し、膵臓にA β やタウが沈着したことが報告されている⁴⁶⁾。

疫学研究では、糖尿病はATD発症のリスクと言われてきたが、共通の病態を持っている可能性があり、また、共通の病理が膵臓にもみられることはATDが進行した時期における虚弱やフレイルにも関係しているかもしれないといった興味深い知見がある。

14. A β とIAPPの交差播種

ATDの病理(過リン酸化タウ、ユビキチン、アポリポプロテインE、アポリポプロテインなどがT2D患者の膵臓ランゲルハンス島 β 細胞でも検出された⁴⁷⁾。また、ATDとT2Dが併発している患者でIAPPが海馬に沈着し、膵臓にA β やタウが沈着する⁴⁸⁾。つまり、IAPPはA β オリゴマー形成を促進させ老人班と一緒に大

脳に蓄積する。同時に T2D の膵臓にも蓄積する。つまり、大脳の神経細胞外に蓄積すると ATD となり、膵臓 β 細胞内に蓄積すると T2D となる⁴⁹⁾⁻⁵¹⁾。

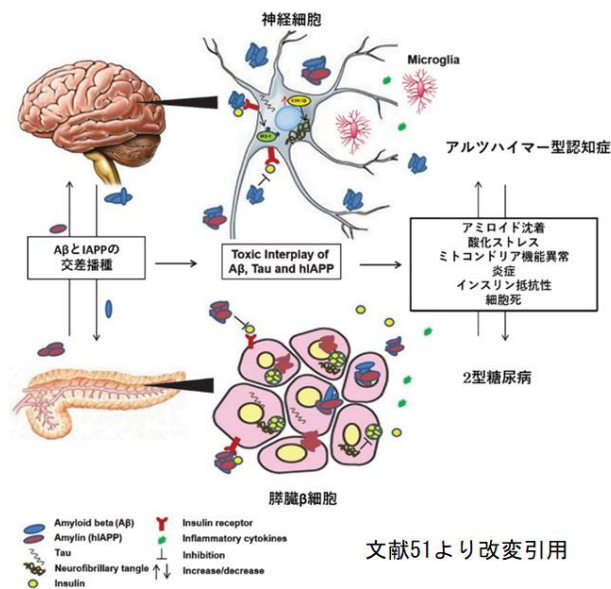


図 18 Aβ と IAPP の腫瘍構造交差藩種と集合

15. BBB を介して血管内に排泄する経路

Aβ を血管に直接排泄する経路も存在する。血管内に移行するには BBB＝血管内皮細胞を通過しなければならないが、ここを通過するにはトランスポーターや受容体が必要である。Aβ については低密度リポタンパク質受容体タンパク質 1 (low density lipoprotein receptor-related protein 1: LRP1)が血管内に輸送する⁵²⁾⁵³⁾。

16. 終末糖化産物

血糖値が高め(平均血糖値 115 mg/dl)の人は正常な人と比べて認知症発症率が 18%高いが、糖尿病患者で平均血糖値が 190mg/dl の人は 160 mg/dl の人に比し認知症発症リスクが 40%高く、糖尿病の中でも高血糖の人において発症リスクが高い。すなわち、高血糖そのものも認知症発症のリスクである⁵⁴⁾。また、MCI から全種類の認知症への移行率が対照群に比し糖尿病では 2.87 倍であるのに対して糖尿病前症(=高血糖)では 4.96 倍である。ATD に限定すると、糖尿病では 2.83 倍に対して糖尿病前症では 5.73 倍であった⁵⁴⁾。

そして、タンパク質が、過剰な糖化を受けシッフ塩基、アマドリ化合物をへて機能を喪失した老廃物が最終産物(Advanced Glycation Endproducts: AGEs)である(図 19)⁵⁵⁾。



図 19 終末糖化産物

血管内皮細胞、血管平滑筋細胞などに AGEs に対する受容体(Receptor for AGEs: RAGE)が発現しており、AGEs は RAGE を介して炎症反応を活性化する。

高血糖下では RAGE が増加し、LRP1 が減少する。LRP1 が脳内から血管内に Aβ を輸送するのに対して、RAGE は血管内から脳内に Aβ を再取り込みする。この際、BBB は破綻していると考えられ、CAA(アミロイドアンギオパチー)が進行し、血管内周囲排泄路 IPAD pathway の破綻も同時進行していると推定される^{53),56)}。

糖尿病や高血糖は AGEs の産生や酸化ストレスの増強により動脈硬化を生じ、脳循環不全を引き起こす。脳循環不全は A β の産生亢進や血管壁 A β 沈着を介して脳循環不全をさらに悪化させる一方、動脈硬化は動脈拍動に依存している。Glymphatic system の機能の低下を引き起こすという悪循環を惹起する(図 20)⁵⁷⁾⁵⁸⁾。

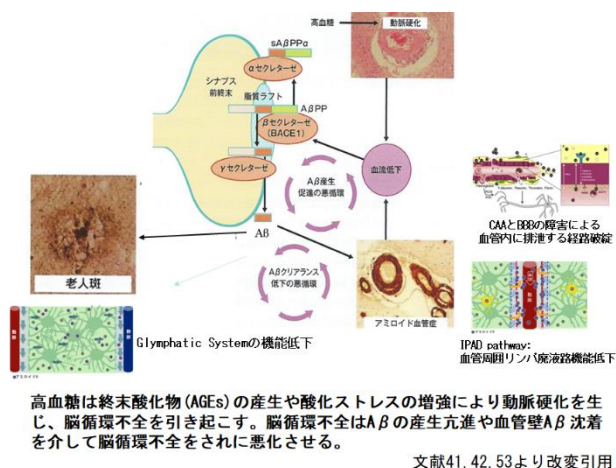


図 20 CAA による BBB の障害により、血管内に排泄する経路の変更

17. ATD の予防について

2019 年 6 月 18 日、認知症対策を強化するため、2025 年までの施策を盛り込んだ新たな認知症施策推進大綱が関係閣僚会議で決定された。発症や進行を遅らせることを「予防」と定義し、認知症の人が暮らしやすい社会を目指す「共生」とともに 2 本柱の一つとして初めて目標に掲げた。しかし、ここでの予防はあくまで、発症後のことであり、二次予防である。様々な知見からこれまで単に併存疾患と考えられてきた身体疾患は ATD の病理と関連があることが明らかにになってきており、それらいわば川上にある段階でケアをすれば川下にある ATD の発症を防ぐ一次予防になると考える。

Lancet の知見¹⁾は 40% 予防可能としており、一次予防に切り込んだ画期的なものである。しかし、睡眠についての言及がほとんどなく、糖尿病の知見が少ないという意見もあり、今後、さらに検討していく必要がある。

引用文献

- 1) Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. Lancet 396(10248):413-446, 2020
- 2) 河崎建人, 他, 難聴と認知症の関係: 特集聴覚障害と精神障害. 臨床精神医学 48(12), 1403-12, 2019
- 3) 三輪高喜. 嗅覚障害の診断と治療. 耳喉頭頸 77, 207-14, 2005
- 4) Meshulam RI, Moberg PJ, Mahr RN, et al. Olfaction in neurodegenerative disease. A meta-analysis of olfactory functioning in Alzheimer's and Parkinson's disease. Arch Neurol 55, 84-90, 1998
- 5) 関一彦, 繁田雅弘. アルツハイマー病における嗅覚障害. Clinical neuroscience 34(12), 1364-7, 2016
- 6) 三輪高喜. 高齢者の嗅覚. Geriatric Medicine 53, 325-9, 2015
- 7) Lafreniere D, Mann N. Anosmia: less of smell in the elderly. Otolaryngol Clin North Am 42, 123-131, 2009
- 8) Kral VA, Emery OB. Long-term follow-up of depressive pseudodementia of aged. Can J Psychiatry, 34(5), 445-6, 1989
- 9) 下田健吾. うつ病はアルツハイマー病のリスクファクターか? 認知症の最新医 1(1), 34-3, 2011
- 10) 布村明彦. うつ病性仮性認知症およびうつ病と MCI の併存. 老年精神医学雑誌 29(3), 241-3, 2018
- 11) Geerlings MI, den Heijer T, Koudstaal PJ, et al. History of depression, depressive symptoms and medical temporal lobe atrophy and risk of Alzheimer disease. Neurology 8, 70(15), 1258-64, 2008
- 12) Dotson VA, Beydoun MA, Zondeman AB. Recurrent depressive

- symptoms and the incidence of dementia and mild cognitive impairment. *Neurology* 75(1), 27-34, 2010
- 13) Byers AL Yaffe K. Depression and risk of developing dementia. *Nat Rev Neurol* 7 (6), 323-31, 2011
- 14) 松沢大樹. 目で見る脳とこころ. 日本放送出版協会 (2003/02)
- 15) Shimada K, Kimura M, Yokota M, et al. and Okubo Y. Comparison of regional gray matter volume abnormalities in Alzheimer's disease and late life depression with hippocampal atrophy using VSRAD analysis: A voxel-based morphometry study. *Psychiatry Res Neuroimaging* 232, 71-5, 2015
- 16) Rapp MA, Schnaider-Beeri M, Grossman HT, et al. Increased hippocampal plaques and tangles in patients with Alzheimer disease with a lifetime history of major depression. *Arch Gen Psychiatry* 63(2),161-7,2006
- 17) Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry* 160, 1516-8, 2003
- 18) Sheline YI, Wang PW, Gado HM, et al. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc. Natl. Acad Sci* 93(4), 3908-13, 1996
- 19) 馬場元. うつ病から認知症への移行, 老年期認知症研究会誌 21(11), 88-97, 2017
- 20) Namekawa Y, Baba H, Arai H, et al. Heterogeneity of elderly depression: Increased risk of Alzheimer's disease and A β protein metabolism. *Prog Neuropsych Biol Psy* 43 (3), 203-8, 2013
- 21) Van Oijen M, Hofman A, Soares HD, et al. Plsdms Abeta (1-40) and Abeta (1-42) and the risk of dementia: a prospective case-cohort study. *Lancet Neurol* 5,655-60, 2006
- 22) Gehman P, Mahler M, Martin JL, et al. The relationship between dementia severity and rest/activity circadian rhythms. *Neuropsychiatr Dis Treat* 1(2), 155-63, 2005
- 23) Mishima K, Tozawa T, Satoh K, et al. Melatonin secretion rhythm disorder in patients with senile dementia of Alzheimer's type with disturbed sleep-waking. *Biol Psychiatry* 45, 417-21, 1999
- 24) Iranzo A, Tolosa E, Serrdell M, et al. Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye movement sleep behaviour disorder, an observational cohort study. *Lancet Neurol* 12(5), 443-53, 2013
- 25) 岡靖哲. 認知症における睡眠障害, 臨床神経 54, 994-6, 2014
- 26) Spira AP, Gamaldo AA, An Y, et al. Self-reported sleep and Amyloid deposition in community-dwelling older adults. *JAMA Neurology* 70(12), 1537-43, 2013
- 27) Ooms S, Over S, Besse K, et al. Effect of 1 night of total sleep deprivation on cerebrospinal fluid β -Amyloid 42 in healthy middle-aged men A randomized clinical trial, *JAMA Neurol* 71(8), 971-7, 2014
- 28) Lucey BP, Bateman RJ. Amyloid- β diurnal pattern: possible role of sleep in Alzheimer's disease pathogenesis, *Neurology of Aging* 35, 529-534, 2014
- 29) Weller RO, Subash, Person SD, et al. Perivascular drainage of amyloid-beta peptides from the brain and its failure

- in cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer's disease. *Brain Pathol* 18, 253-66, 2008
- 30) Mawuenyega KG, Sigurdson W, Ovod V, et al. Decreased clearance of CNS beta-amyloid in Alzheimer's disease. *Science* 330, 1774(6012), 2010
 - 31) Ilif JJ, Wang M, Lio Y, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid beta, *Sci Transl Med* 4(147), 147ra111, 2012
 - 32) Nedergaard M, Goldman SA. Brain drain. *Sci Am* 314(3), 44-9, 2016
 - 33) Nedergaard M. Neuroscience. Garbage Truck of the Brain. *Science* 340(6140), 1529-30, 2013
 - 34) Xie L, Kang H, Nedergaard M, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain, *Science* 342(6156), 373-7, 2013
 - 35) 内山真. 新しい睡眠薬. *Mebio* 29(3), 97-103, 2012
 - 35) 鈴木圭輔、平田幸一. NREM 睡眠の役割. *Clinical Neuroscience* 37(7), 784-6, 2019
 - 36) 井上雄一. 認知症と睡眠障害. *認知神経科学* 17(1), 26-31, 2015
 - 37) Weller RO, Djuanda E, Yow HY, et al. Lymphatic drainage of the brain and the pathophysiology of neurological disease. *Acta Neuropathol* 117, 1-14, 2009
 - 38) 猪原匡史, 田口明彦. 血管周囲リンパ廃液路を介した β アミロイドの腔クリアランス. *細胞工学* 31(10), 1113-8, 2012
 - 39) 新堂晃. 脳小血管病と Alzheimer 病アミロイド β クリアランスとしてのグリンパティック系. *神経治療学* 36(4), 524-7, 2019
 - 40) 羽生春夫. 糖尿病性認知症. 医学と看護社, 東京, ISBN 978-4-906829-99-6, 2019
 - 41) Ihara J, Washida K. Linking atrial fibrillation with Alzheimer's disease: Epidemiological, Pathological, and Mechanistic Evidence. *Alzheimers Dis*, 62(1), 61-72, 2018
 - 42) 鷺田和夫, 猪原匡史. 糖代謝異常における脳血管病変の認知機能障害. *月刊糖尿病* 11(2), 20-6, 2019
 - 43) 安藤由喜雄. アミロイドーシスの分類, 安藤由喜雄編 最新アミロイドーシスのすべて. 第 1 章-1, 2-8, 医歯薬出版, 東京
 - 44) Andreetto E, Yan LM, Tatarek-Nossol M, et al. Identification of hot regions of the Ab-IAPP Interaction Interface as high-affinity binding sites in both cross- and self-Association, *Angew. Chem. Int Ed.* 49, 3081-5, 2010
 - 45) Miklossy J, Qing H, Radenvic A, et al. Beta amyloid and hyperphosphorylated tau deposits in the pancreas in type 2 diabetes. *Neurobiol Aging* 31 (9), 1503-15, 2010
 - 46) Martinez-Valbuena I, Valenti-Azcarate R, Amat-Villegas I, et al. Amylin as a Potential Link between Type 2 Diabetes and Alzheimer disease. *Annals of Neurology* 86(4), 539-51, 2019
 - 47) Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 14, 591-604, 2018
 - 48) Bharadwaj P, Wijesekara N, Liyanapathirana M, et al. The Link between Type2 Diabetes and neurodegeneration: roles for amyloid β , amylin, and tau proteins. *J Alzheimer's Dis* 59, 421-32, 2018

- 49) 井桁之総. アルツハイマー型認知症と2型糖尿病の多面的考察. プラクティス 36(3),320 - 5, 2019
 - 50) Bharadwaj P, Wijesekara N, Liyanapathirana M, et al. The link between type 2 diabetes and neurodegeneration: Roles for amyloid- β , amylin and tau proteins. J Alzheimer's Dis (59), 421-32,2017
 - 51) 竹下幸雄, 神田隆. 血液脳関門の視点からみた脳の排泄機構. CLINICAL NEUROSCIENCE 37(1), 26-28, 2019
 - 52) Nelson A, Melanie DS, Sagare AP, et al. Neurovascular dysfunction and neurodegeneration in dementia and Alzheimer's disease. Biochimica et Biophysica Acta 1862, 887-900, 2016
 - 53) Crane PK, Walker RW, Hubbard RA, et al. Glucose Levels and risk of dementia. N Engl J Med 369, 540-8, 2013
 - 54) 猪原匡史. 高血糖とアルツハイマー病. 医学のあゆみ 249(6), 545-50, 2014
 - 55) 大八木保政. アルツハイマー型認知症の予防. Bio Clinica 32(8), 777-81, 2017
 - 56) 鷺田和夫, 猪原匡史. 糖代謝異常における脳血管病変と認知機能障害. 月間糖尿病 #116, 11(2), 40-6, 2016
 - 57) 伊藤義彰, 処理機能:アミロイドクリアランス. CLINICAL NEUROSCIENCE 37(1), 62-4, 2019
 - 58) Ihara M Wada K. Linking atrial fibrillation with Alzheimer's disease. Epidemiological, pathological, and mechanistic evidence. J Alzheimer's Dis 62 (1), 61-72, 2018
- ¹⁾ Ohgaki Hospital, 1-307 Nakanochō Ohgaki-shi Gifu, 503-0022, Japan
- ²⁾ Department of Biomedical Sciences, College of Life and Health Sciences, Chubu University, 1200 Matsumoto-cho, Kasugai-shi, Aichi, 487-0027, Japan
- Keywords:** Dementia, Physical complications, Primary prevention

Title: Physical disease and dementia

Authors: Masamoto Taguchi ¹⁾, Akiko Noda²⁾

Address(es):